Aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. F. W. Schmahl

Reaktionen des Aminosäurenstoffwechsels beim Endotoxinschock des Kaninchens.

Ein Beitrag zur Pathophysiologie und Prävention von Schockzuständen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BIRGIT METZLER
aus Sinn

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0023

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. F. W. Schmahl

Reaktionen des Aminosäurenstoffwechsels beim Endotoxinschock des Kaninchens.

Ein Beitrag zur Pathophysiologie und Prävention von Schockzuständen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BIRGIT METZLER
aus Sinn

1986

Dekan: Professor Dr. med. H.-J. Gerth
1. Berichterstatter: Professor Dr. med. F. W. Schmahl
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. E. Betz

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Meinen Eltern gewidmet

So würde man sagen können: das absolute Ganze aller Erscheinungen ist n u r e i n e I d e e , denn, da wir dergleichen niemals im Bilde entwerfen können, so bleibt es ein P r o b l e m ohne alle Auflösung.

Immanuel Kant, 1877
aus: Kritik der reinen Vernunft
Elementarlehre II.T.,II.Abt.,
I.Buch,II.Abschnitt

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Verzeichnis der Tabellen IV
Verzeichnis der Abbildungen V
Verzeichnis der Abkürzungen VII

I. EINLEITUNG

1. Bedeutung des Verbrennungs- und Endotoxinschocks in der Arbeitsmedizin 1
2. Fragestellung der vorliegenden Arbeit 3

II. THEORETISCHER TEIL

A. Die Pathophysiologie des Schocks unter besonderer Berücksichtigung des Endotoxinschocks

1. Allgemeine Bemerkungen zum Schockbegriff
1.1 Kurzer historischer Überblick 4
1.2 Definition 5
2. Pathophysiologie
2.1 Hämodynamik 5
2.2 Schockmediatoren 8
2.2.1 Histamin 9
2.2.2 Serotonin 9
2.2.3 Prostaglandin-System 10
2.2.4 Kallikrein-Kinin-System 10
2.2.5 Renin-Angiotensin-System und seine Verbindung zu den Kininen. 14
2.3 Zellschädigungen 14
2.4 Schockorgane 15
2.5 Katecholamine und Stoffwechselreaktionen 18
2.6 Besondere Rolle der Aminosäure Alanin im Schock 20

Seite

B. Proteasen und ihre Inhibitoren

1. Physiologische Funktionen und Vorkommen der Serin-Proteasen 23
2. Physiologische Inhibitoren 28
3. Bedeutung der Proteasen im Schock 30

C. Der synthetische Proteaseninhibitor Gabexat-mesilat (FOY)

1. Struktur 32
2. Pharmakokinetik 32
3. Inhibitionsmechanismus und -spektrum 34

III. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Material
1.1 Tiermaterial 36
1.2 Endotoxin 36
1.3 Gabexat-mesilat (FOY) 37
1.4 Perfusoren 37
1.5 Katheter 37
1.6 Narkotika / Anästhetika 38
1.7 Weitere Materialien 38
2. Methoden
2.1 Gruppeneinteilung 38
2.2 Verlauf und Probengewinnung 40
2.2.1 Versuchsvorbereitung (Operationstag) 40
2.2.2 Versuchsdurchführung (1. und 2. Versuchstag) ... 41
2.3 Art und Bestimmungsmethode der untersuchten klinisch-chemischen Parameter 42

Seite

IV. RESULTATE
---

1. Tabellen - Gliederung 45
Tabelle 7 - 35 46-74
2. Graphiken
2.1 Einführung in die Graphiken 75
2.1.1 Graphikteil (Abb. 11 - 28) 77-94
2.2 Beschreibung der Graphiken
2.2.1 Aminosäuren 95
2.2.2 Andere Laborparameter 97
3. Statistische Auswertung
3.1 Fragestellung 98
3.2 Auswertung 98

V. ERGEBNISSE UND DISKUSSION 102

VI. ZUSAMMENFASSUNG 115

VII. LITERATUR 116

VIII. VERZEICHNIS DES ANHANGES 127

VERZEICHNIS DER TABELLEN

Seite

Tab. 1 Häufigkeit von Verbrennungen am Arbeitsplatz im Verhältnis zur gesamten Unfallhäufigkeit in der chemischen Industrie (1957/58). 1

Tab. 2 Wirkung und Bildungsort der Substanzen aus dem Prostaglandinsystem. 11

Tab. 3 Einfluß wichtiger im Schock freiwerdender Hormone und metabolisch wirksamer Abbauprodukte auf den Energiestoffwechsel. 20

Tab. 4 Übersicht über Plasmaproteinasen (Präkursorformen) und Leukozytenproteinasen. 26

Tab. 5 Physiologische Inhibitoren. 29

Tab. 6 Inhibitionsspektrum von Gabexat-mesilat (FOY). 35

Tab. 7 - 10: Resultate der Versuchsgruppe I 46-49

Tab. 11 - 14: Resultate der Versuchsgruppe II 50-53

Tab. 15 - 18: Resultate der Versuchsgruppe III 54-57

Tab. 19 - 22: Resultate der Versuchsgruppe IV 58-61

Tab. 23 - 26: Resultate der Versuchsgruppe V 62-65

Tab. 27 - 30: Resultate der Versuchsgruppe VI 66-69

Tab. 31 - 34: Resultate der Versuchsgruppe VII 70-73

Tab. 35: Übersicht über die Letalität der Tiere aus den Endotoxingruppen (I, II, III) sowie der Endotoxinkontrollgruppe (V) im Versuchsverlauf. 74

Tab. 36: Übersicht über die Tendenzen der Serumkonzentrationswerte der Aminosäuren im Versuchsverlauf (nur Endotoxingruppen, d.h. Gruppen I, II, III, V). 97

Tab. 37: Beobachtete Signifikanzwahrscheinlichkeit (P-Werte) für 2-h- und 6-h-Differenzen. 99

Tab. 38: Normalwerte einzelner Aminosäuren im Serum (µmol/l) beim Kaninchen mit Verteilungsgrößen. ..... BLATT A

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

		Seite
Abb. 1	Schematische Darstellung der Hypothese eines einheitlichen Schockablaufs.	6
Abb. 2	Das Prostaglandinsystem.	12
Abb. 3	Verbindung verschiedener proteolytischer Systeme durch den Hageman-Faktor.	13
Abb. 4	Organschäden im Schock.	17
Abb. 5	Einteilungsgesichtspunkte für Proteasen.	24
Abb. 6	Das Gerinnungssystem.	27
Abb. 7	Das Komplementsystem.	27
Abb. 8	Die Strukturformel von Gabexat-mesilat (FOY)..	33
Abb. 9	Der Abbau von Gabexat-mesilat (FOY).	33
Abb. 10	Aufnahme eines Aminosäuren-Serumchromatogramms.	44
Abb. 11	Mittlere Konzentration c von ALANIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).	77
Abb. 12	Mittlere Konzentration c von VALIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).	78
Abb. 13	Mittlere Konzentration c von THREONIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).	79
Abb. 14	Mittlere Konzentration c von ISOLEUCIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).	80
Abb. 15	Mittlere Konzentration c von PROLIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).	81
Abb. 16	Mittlere Konzentration c von LEUCIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).	82
Abb. 17	Mittlere Konzentration c von SERIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).	83

Seite

Abb. 18 Mittlere Konzentration c von HYDROXYPROLIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert). 84
Abb. 19 Mittlere Konzentration c von ASPARAGINSÄURE im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert). 85
Abb. 20 Mittlere Konzentration c von METHIONIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert). 86
Abb. 21 Mittlere Konzentration c von PHENYLALANIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert). 87
Abb. 22 Mittlere Konzentration c von GLUTAMINSÄURE und GLUTAMIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert). 88
Abb. 23 Mittlere Konzentration c von TYROSIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert). 89
Abb. 24 Mittlere Konzentration c von ORNITHIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert). 90
Abb. 25 Mittlere Konzentration c von LYSIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert). 91
Abb. 26 Mittlere Konzentration c von GLYCIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert). 92
Abb. 27 Freies HÄMOGLOBIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24 h). 93
Abb. 28 HÄMATOKRIT bei den Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert). 94
Abb. 29 Überlebensfunktionen zu den Zeitpunkten 0, 2, 6 und 24 h. 101
Abb. 30 Der Glucose-Alanin-Zyklus. 105
Abb. 31 Energiegewinnung im Schock. 106

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

a	aktivierter Faktor
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADP	Adenosin-Diphosphat
AS	Aminosäure
ATP	Adenosin-Triphosphat
cAMP	cyclo-Adenosin-Monophosphat
BCAA	Branched chain amino acids = verzweigtkettige Aminosäuren
BZ	Blutzucker
c	Konzentration
C	Komplementfaktor
F	Faktor des Gerinnungssystems
freies Hb	freies Hämoglobin im Serum
H_1, H_2	Histidinrezeptoren 1 und 2
HDC	Histidin-Decarboxylase
Hk	Hämatokrit
HVL	Hypophysenvorderlappen
PG	Prostaglandin
RES	Retikuloendotheliales System
SRS-A	Slow reacting substance of anaphylaxis
Tx	Thromboxan
N	Anzahl der Versuchstiere
M	Mittelwert
SD	Standardabweichung
SEM	Standardabweichungen der Mittelwerte
VK(%)	Variationskoeffizient
Delta(Δ)	Differenz der Einzelwerte
P	Wahrscheinlichkeit
MG	Molekulargewicht

µl	Mikroliter
ml	Milliliter
dl	Deziliter
l	Liter
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
g	Gramm
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
mosm	Milliosmol
µmol	Mikromol
s	Sekunde
min	Minute
h	Stunde
t(h)	Zeitachse (in Stunden angegeben)
t1/2 = HWZ	Halbwertszeit

Aminosäuren:

Ala	Alanin
Val	Valin
Thr	Threonin
Ile	Isoleucin
Pro	Prolin
Leu	Leucin
Ser	Serin
Hyp	Hydroxyprolin
Asp	Asparaginsäure
Met	Methionin
Phe	Phenylalanin
Glu	Glutaminsäure und Glutamin
Tyr	Tyrosin
Orn	Ornithin
Lys	Lysin
Gly	Glycin

I. EINLEITUNG

1. Bedeutung des Verbrennungs- und Endotoxinschocks in der Arbeitsmedizin

Auch heute noch haben trotz Verbesserung von Arbeitssicherheit, Unfallprophylaxe und medizinischer Erstversorgungsmöglichkeiten Arbeitsunfälle mit schweren thermischen Schäden ihre Problematik nicht verloren. Frequenz und Schweregrad der Verbrennungen sind allerdings in den letzten Jahren im Vergleich mit früheren Unfallstatistiken der Berufsgenossenschaften zurückgegangen.
Noch im Zeitraum von 1930 bis 1940 betrug der Anteil der Verbrennungen an der gemeldeten Gesamtunfallziffer etwa 4%. In exponierten Bereichen wie Eisen- und Hüttenwerken sowie der chemischen Industrie wurde diese Zahl jedoch weit überschritten (SCHÖNBERGER, 1965).
Für die Jahre 1957 und 1958 gibt die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie folgende in Tab. 1 aufgeführten Daten an (SCHÖNBERGER, 1965):

Tab. 1: Häufigkeit von Verbrennungen am Arbeitsplatz im Verhältnis zur gesamten Unfallhäufigkeit in der chemischen Industrie (1957/58) nach SCHÖNBERGER, 1965.

Jahr	gemeldete Unfälle	davon Verbrennungen	Erstmalig entschädigte Unfälle *	davon Verbrennungsunfälle: erstmals entschädigt	tödlicher Ausgang
1957	67863	4470 (6.6%)	2476	92 (3.7%)	25 (27.2%)
1958	74737	4829 (6.5%)	2546	104 (4.1%)	20 (19.2%)

* In der Zeit seit 1957/58 sind die Verfahren bezüglich der "Anerkennung" und Entschädigung von Arbeitsunfällen wesentlich verbessert und beschleunigt worden.

Verbrennungen mit Todesfolge häuften sich besonders in der Altersgruppe zwischen 18 und 25 Jahren .
Seitdem reduzierte sich die Anzahl thermischer Traumata im Verhältnis zur Gesamtheit der Arbeitsunfälle auf etwa 1,5% in den Jahren 1970 bis 1972 (davon circa 1/3 Schwer- und Schwerstverbrannte) bzw. auf 1% im Verlauf der Jahre 1969 bis 1974 (NICKL, 1974). Derzeit ereignen sich jährlich etwa 9 500-10 000 Unfälle schwerer Verbrennungen oder Verbrühungen, davon sind 1/3 Arbeitsunfälle (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR CHIRURGIE, 1984).

Verbesserungen in der Therapie (Intensivtherapie, chirurgische Maßnahmen etc.) haben die Problematik der Verbrennungsunfälle verlagert:
Eine der schwersten Komplikationen nach einem Verbrennungstrauma stellt nicht mehr der durch das Verbrennungsödem provozierte Volumenmangelschock dar, sondern der besonders durch gramnegative Keime hervorgerufene Endotoxinschock, der therapeutisch schwer zu beherrschen ist.
Fast alle der Patienten mit einer verbrannten Körperoberfläche von mehr als 40% ziehen sich im Laufe der ersten Woche nach dem Unfall über ihre infizierten Wunden eine Sepsis zu (TRABER, 1981), die in 2/3 der Fälle tödlich endet (DIEM, 1983).

In der medikamentösen Erstversorgung der Patienten am Unfallort bzw. im Betrieb ergeben sich zur Zeit noch Probleme.
Einen Versuch der Schockprophylaxe bildet der Proteinasen-Inhibitor Gabexat-mesilat (FOY), der sich zur Zeit noch im Stadium der klinischen Forschung befindet.
Bisherige tierexperimentelle und klinische Studien deuten an, daß sich die hohe Mortalität im Schock unter frühzeitiger Infundierung von FOY senken läßt (KLUTH, 1981; SAITOH, 1981 a und 1981 b).

2. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden an einem Tierversuchsmodell (Kaninchen) folgende Fragen experimentell untersucht:

a. Welchen Einfluß hat ein experimentell induzierter Endotoxinschock auf das Verhalten der Aminosäure Alanin und weiterer 15 Aminosäuren im Serum?
   Der Schwerpunkt lag deshalb auf der Aminosäure Alanin, weil Alanin im Proteinkatabolismus (Skelettmuskel) aus anderen Aminosäuren (vgl. Kap. II, 2.6) neu entsteht und eines der wichtigsten Substrate für die Gluconeogenese in der Leber darstellt.

b. Läßt sich eine durch Endotoxin induzierte Konzentrationsveränderung von Alanin durch frühzeitige Gabe des neuen synthetischen Proteinaseninhibitors Gabexat-mesilat (FOY) verhindern?

II. THEORETISCHER TEIL

A. Die Pathophysiologie des Schocks unter besonderer Berücksichtigung des Endotoxinschocks

1. Allgemeine Bemerkungen zum Schockbegriff

1.1 Kurzer historischer Überblick

BUCHBORN (1960) sowie BLEIFELD und KUPPER (1984) spiegeln in ihren Beiträgen zur historischen Entwicklung der Schockforschung die Wandlung wider, die der Begriff "Schock" inhaltlich seit seiner Einführung in die Literatur durch L e D r a n (1743) erfahren hat.
Abgeleitet aus dem französischen "Le Choque" bedeutete er damals eine durch Stoß oder Schlag hervorgerufene Erschütterung des Organismus mit nachfolgender Bewußtlosigkeit.

Diese Definition erlaubte allerdings nicht, andere Zustände der Bewußtlosigkeit etwa durch Kollaps oder einfache periphere Hypotonie vom kardiogenen Schock abzugrenzen.
Etwa seit 1919 wußte man aufgrund zahlreicher genauer Volumenbestimmungen an Verletzten, daß bei verletzungsbedingten Schockformen der Volumenmangel einen führenden pathogenetischen Faktor darstellt.

Über den hämodynamischen Aspekt hinaus erbrachten biochemische Forschungen vor und nach dem 2. Weltkrieg das Wissen um die Bedeutung von Stoffwechselstörungen für die Ausprägung eines Schocks.

In den 60iger und 70iger Jahren wurden diese grundlegenden Beobachtungen erweitert:
1967 konnten L a s c h und Mitarbeiter die Bedeutung von Gerinnungsveränderungen für die Störung der Mikrozirkulation im Schock nachweisen und führten den Begriff "Verbrauchskoagulopathie" in die medizinische Terminologie ein.

1973 fand S a n d r i t t e r als einheitliches morphologisches Korrelat des Schocks intravaskuläre Thromben, hyaline Körperchen, akute Tubulusnekrosen der Niere und die Schocklunge.
Anhand dieser typischen pathologisch-anatomischen Parameter läßt sich die Diagnose "Schock" auch ohne Kenntnis des klinischen Bildes stellen.

1.2 Definition

Das Vollbild des Schocksyndroms gleich welcher Genese ist charakterisiert durch ein akutes generalisiertes Kreislaufversagen einerseits, von dem besonders die Kreislaufperipherie betroffen ist, und massiven Störungen in der Mikrozirkulation der Gewebe andererseits, die zum Organversagen führen können (HAAS et al., 1981).
Dabei läßt sich kein einheitlicher, zwangsläufig ablaufender pathophysiologischer Mechanismus für den Schock angeben (OEHLER und LASCH, 1984). Auf der Ebene des pathologisch-anatomischen Substrates lassen sich die Schockursachen nicht mehr differenzieren (SCHUSTER, 1984, Abb. 1).

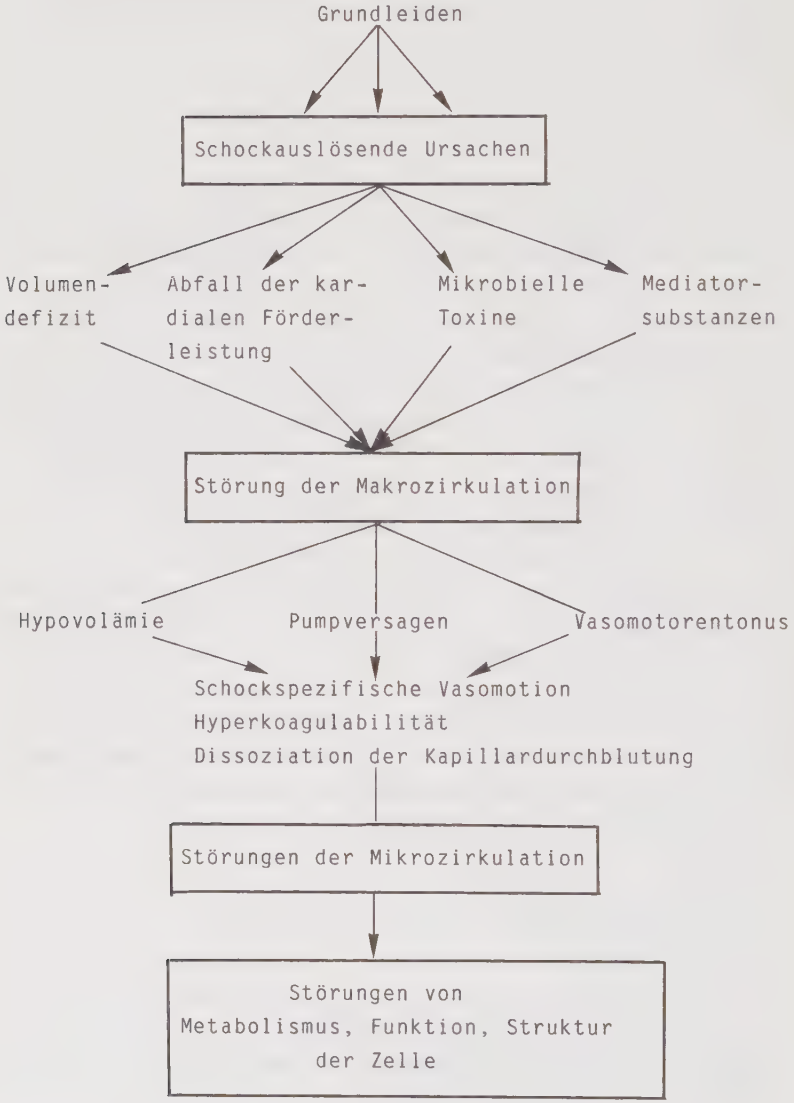
Beim Endotoxinschock handelt es sich um eine Sonderform des Schocks, der in ca. 70% der Fälle durch Toxine gramnegativer Keime verursacht wird.
Als häufige schockauslösende Ursache sind Zellwandbestandteile (Endotoxine) von Escherichia-Coli-Bakterien zu nennen, deren Lipid A-Komponente direkte toxische Wirkungen auf Körperzellen entfalten kann (BEGER et al., 1982).

2. Pathophysiologie

2.1 Hämodynamik

Bei allen Schockformen besteht grundsätzlich eine Störung der Hämodynamik und des Stoffwechsels lebenswichtiger Gewebe.
Zumeist findet sich initial ein erniedrigtes Herzminutenvolu-

Abb. 1: Schematische Darstellung der Hypothese eines einheitlichen Schockablaufs (nach SCHUSTER, 1984).



men (HMV) mit Blutdruckabfall. Die Hypotonie aktiviert Druckrezeptoren im Karotis- und Aortensinus, die das sympathische Kreislaufzentrum stimulieren.
Von hier aus werden Herz und Gefäße direkt nervös beeinflusst, es kommt zur peripheren Widerstandserhöhung durch Arteriolenkonstriktion sowie zu einer positiv inotropen und chronotropen Wirkung auf das Herz. Durch Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark wird dieser Mechanismus auf humoralem Weg im Rahmen der sympatho-adrenergen Gegenregulation unterstützt.
Dadurch kommt es zu einer Zentralisation (DUESBURG und SCHRÖDER, 1944) des Blutvolumens, es werden vor allem die lebenswichtigen Organe (Herz, Gehirn, Niere) versorgt, während die Perfusion der Körperperipherie (u.a. Muskulatur) stark eingeschränkt ist.

Der periphere Gefäßwiderstand kann zunächst so stark ansteigen, daß die vorher bestehende Minderung des Herzminutenvolumens kompensiert werden kann und ein normaler arterieller Mitteldruck resultiert.
Mit zunehmender Dauer der Vasokonstriktion kann diese Kompensationsphase nicht mehr aufrechterhalten werden, da sich durch die Vasokonstriktion zunehmend Störungen im Mikrozirkulationsgebiet ergeben (Hypoxie, metabolische Azidose). Im Kapillargebiet verursachen hypoxiebedingte Permeabilitätsstörungen der Gefäßwand einen Einstrom von Plasma in die Interstitien der Zellverbände (Ödem). Hämatokrit und Viskosität der Blutflüssigkeit steigen an und begünstigen die Aggregation und Roulauxbildung der Erythrozyten. Es kommt zur peripheren Blutstase mit schwerwiegenden Folgen für die Sauerstoffversorgung der Gewebe.

Beim septischen Schock infolge Infektion mit gramnegativen Keimen wie E. Coli setzt das schockauslösende Agens (Lipopolysaccharid A-Komplex oder Endotoxin) initial in der Kreislaufperipherie an und provoziert durch Zellzerstörungen und Stoffwechselveränderungen sekundäre Kreislaufreaktionen. Beim Menschen zeigt die Hämodynamik beim septischen Schock alle Verlaufs-

varianten von einer hyperdynamen Form ("high output failure") bis zur hypodynamen Form (SCHUSTER, 1984; SCHMAHL und LASCH, 1976; ECKERT, 1981).
Bei dem von uns untersuchten Modell des experimentellen Endotoxinschocks des Kaninchens liegt eine hypodyname Form des Schocks mit reduziertem Herzminutenvolumen und erhöhtem peripheren Gesamtwiderstand vor.

2.2 Schockmediatoren

Die hämodynamischen Veränderungen im Schock werden im wesentlichen durch Mediatorstoffe vermittelt. Dazu gehören:

a. biogene Amine:
- Histamin
- Serotonin

b. regional und systemisch wirkende Hormonsysteme:
- Prostaglandin-System
- Kallikrein-Kinin-System
- Renin-Angiotensin-System
- Katecholamine *

c. "Regulationssysteme" des Blutes:
- Gerinnungs- und Fibrinolysesystem
- Komplementsystem

Für die Freisetzung biogener Amine als Mediatoren im engeren Sinne sind proteolytische Enzyme verantwortlich wie z.B. die lysosomalen Peptidhydrolasen, Kininogenasen, Komponenten des Komplementsystems und weitere aus Leukozyten stammende Enzyme (SIEGENTHALER, 1982).

---

* Diese Mediatoren werden wegen ihrer besonders engen Beziehungen zu den Stoffwechselreaktionen im Schock in einem eigenen Kapitel abgehandelt (vgl. Kap. II A, 2.5, S. 18).

2.2.1 Histamin

Das biogene Amin Histamin wird durch Decarboxylierung mittels Histidin-Decarboxylase (HDC) gebildet (KARLSON et al., 1978). Gewebsmastzellen, basophile Leukozyten und besonders die Endothelien des Kapillarsystems besitzen eine spezifische HDC, die auf verschiedenartige Stimuli reagiert (SCHAUER, 1975). Endotoxin induziert eine erhöhte Syntheseaktivität der HDC hauptsächlich in Lunge, Lymphknoten, Leber und Milz (SCHAYER, 1964).
Die Histaminwirkung wird vermittelt durch spezifische Rezeptoren (H_1 und H_2) bzw. cyclo-AMP als intrazellulärem "second messenger". Eine H_1-Rezeptoren-Stimulation bewirkt die Kontraktion glatter Muskelzellen im Darm, Bronchialsystem, den Pulmonalarterien und Arteriolen sowie eine Permeabilitätserhöhung der Gefäßwände (KARLSON et al., 1978). Mikrozirkulationsstörungen werden durch die sich anschließende Katecholaminausschüttung potenziert, deren Wirkung auf das venöse System wiederum durch Histamin verstärkt wird (URBASCHEK und URBASCHEK, 1975).
Sowohl für die Myocarddepression und Kontraktilitätseinbuße des Herzens (HESS et al., 1980) als auch für die Senkung des arteriellen Mitteldrucks im Schock soll Histamin eine pathophysiologische Bedeutung haben (SCHMAHL und LASCH, 1976).

2.2.2 Serotonin

Serotonin wird im Darm, Bronchialsystem und im Hypothalamus aus der aromatischen Aminosäure Tryptophan synthetisiert und dort gespeichert (KARLSON et al., 1978; KARLSON, 1980). Im Blut wird Serotonin in den Thrombozyten transportiert, wo es in den Granula an ATP gebunden vorliegt (KARLSON et al., 1978).
Endotoxin kann die Serotoninwirkungen auf das 400fache steigern (URBASCHEK und URBASCHEK, 1975), Histamin und Katecholamine werden durch Serotonin frei und wirken als partielle Synergisten. Das biogene Amin erhöht den Gefäßtonus der Pulmonal- und Nierengefäße, stimuliert die Bronchialkonstriktion

und Darmkontraktionen und schränkt die Diurese in der Niere durch verminderte glomeruläre Filtration und vermehrte Wasserrückresorption ein (SIEGENTHALER, 1982).
Ferner steigert Serotonin die Kapillarpermeabilität, was einen wichtigen Pathomechanismus bei der Entstehung einer schockbedingten respiratorischen Insuffizienz ("ARDS" oder Adult Respiratory Distress Syndrome) darstellt (HERZOG und PERRUCHOUD, 1984; OEHLER und LASCH, 1984).

2.2.3 Prostaglandin-System

Prostaglandine sind biologisch aktive Substanzen, die im Schockverlauf als eine der wichtigsten lokal wirksamen Modulatoren des vasomotorischen Systems vermehrt entstehen. Chemisch bestehen sie aus zyklisierten, hoch ungesättigten Fettsäuren mit 20 C-Atomen (KARLSON, 1980) und werden durch verschiedene Stimuli (erniedrigte pH-Werte, Histamin, Serotonin, Kinine, nervöse Reizung, Angiotensin) aus ihren Präkursoren gebildet (KARLSON et al., 1978; WOLF et al., 1981).
Zu diesen Präkursoren gehört u.a. die Arachidonsäure, die durch die membranständigen Acylhydrolasen Phospholipase A_2 und C aus dem Phospholipidpool der Membranen freigesetzt wird (WOLF et al., 1981).
Die Wirkungen und Bildungsorte der verschiedenen Substanzen aus dem Prostaglandinsystem werden in Tab. 2 zusammengefaßt, einen Überblick über die Synthese der Gewebshormone gibt Abb. 2.

2.2.4 Kallikrein-Kinin-System

Das Kallikrein-Kinin-System steht in enger Verbindung zum Prostaglandinsystem, ein Teil der Kinineffekte wird durch Freisetzung von Prostaglandinen hervorgerufen (DIETZE, 1981).

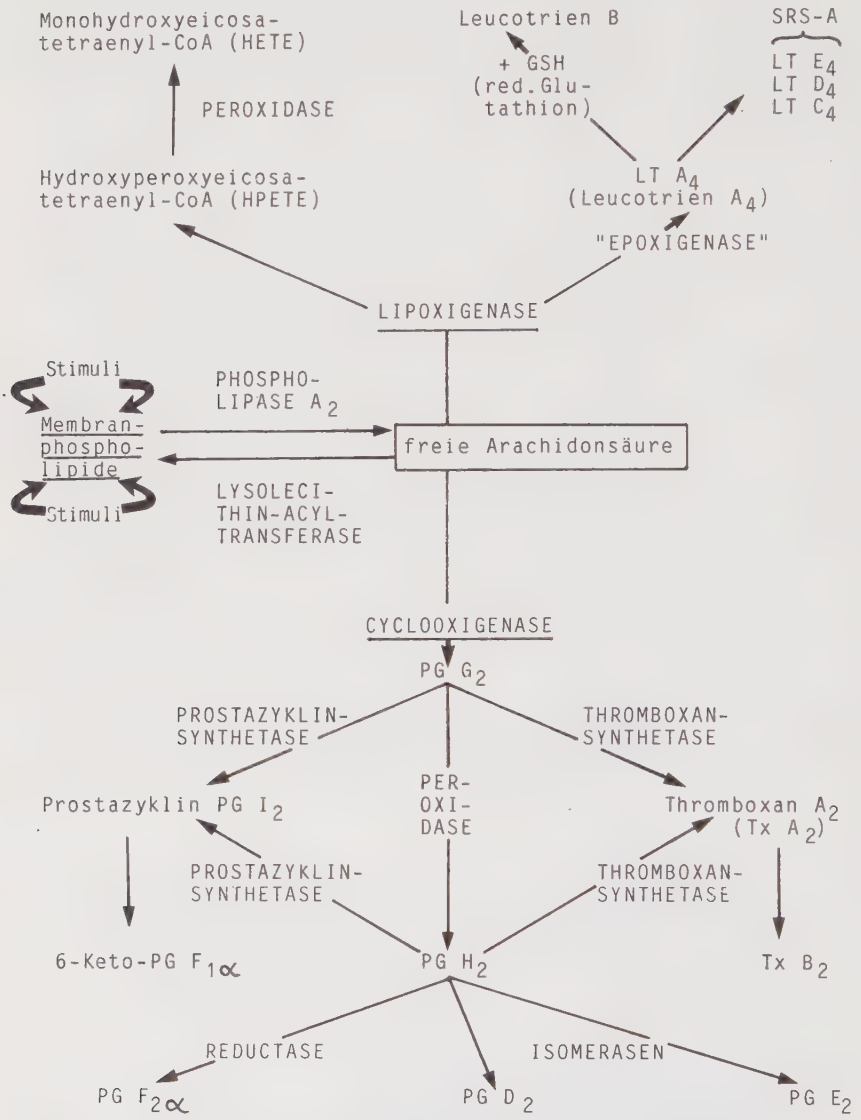
Die Kinine sind wie Prostaglandine ubiquitär im Organismus zu finden, das wichtigste Kinin im Blutplasma ist das Nonapeptid Bradykinin (MG 1060), das aus dem Decapeptid Kallidin (MG 1188) durch Abspaltung eines Lysyl-Restes entsteht.

Tab. 2: Wirkung und Bildungsort der Substanzen aus dem Prostaglandinsystem.

Substanz	Wirkung	Bildungsort
Prostaglandine	• unterschiedlich	arterielle Gefäßwand
	- - - - - - - - - - - - - - - - - - - -	(Lunge,
PG E_1	• potenziert Insulinwirkung (1)	Niere,
PG E_2	• fördert Reninfreisetzung (1) • fördert Proteinkatabolismus (2) • fördert Hyperthermieentwicklung (3) • senkt arteriellen Gefäßtonus (1)	Samenblase u.a.)
PG $F_{2\alpha}$	• senkt Reninfreisetzung (1) • steigert arteriellen Gefäßtonus (1)	
Prostazyklin PG I_2	• hemmt Thrombozytenaggregation (1) • hemmt Thromboxane-Produktion (4) • erniedrigt arteriellen Blutdruck • starker Vasodilatator (1) • Stabilisator lysosomaler Enzyme	Herz, Lunge (Endothel- und Muskelzelle der Gefäßwand) Thrombozyten
Thromboxane (Tx A_2 Tx B_2)	• Vasokonstriktor (1) • fördert Thrombozytenaggregation (1) • fördert Leukozytenmigration (Chemotaxis) (5) • erhöht pulmonalen Widerstand im Schock (6)	Thrombozyten Gefäßwand
Leucotriene	• erhöhen Gefäßpermeabilität der Lunge im Schock (6)	

Lit.: (1) OEHLER und LASCH, 1984
(2) BARACOS et al., 1982
(3) BEISEL, 1983
(4) FLETCHER und RAMWELL, 1980
(5) ROGERS JACOBS und BONE, 1983
(6) SEEGER et al., 1981

Abb. 2: Das Prostaglandinsystem (modifiziert nach SEEGER et al., 1981, sowie OEHLER und LASCH, 1984).



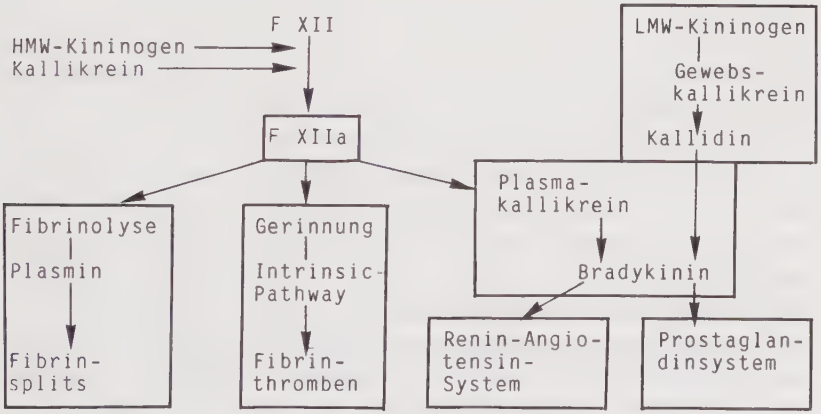
SRS-A = Slow Reacting Substance of Anaphylaxis; PG = Prostaglandin

Beide Kinine haben identische biologische Wirkungen:

- Erhöhung der Kapillarpermeabilität
- Kontraktion der Venolen und Dilatation der Arteriolen
- Blutdrucksenkung bei gleichzeitiger Erhöhung des Herzminutenvolumens durch Zunahme von Herzfrequenz und Schlagvolumen
- Bronchokonstriktion (SIEGENTHALER, 1982)

Beide Oligopeptide werden durch proteolytische Spaltung von spezifischen Proteinasen (Kininogenasen oder Kallikreine) aus ihren Präkursoren HMW (high molecular weight)- und LMW (low molecular weight)- Kininogen freigesetzt.
Das Kininogensystem ist in seiner Aktivierung eng mit dem Faktor XII (Hageman-Faktor) des Gerinnungssystems verknüpft, der eine zentrale Verbindung verschiedener proteolytischer Systeme untereinander darstellt (Abb. 3).

Abb. 3: Verbindung verschiedener proteolytischer Systeme durch den Hageman-Faktor.



(Modifiziert nach TSCHESCHE, 1981)

2.2.5 Renin-Angiotensin-System und seine Verbindung zu den Kininen

Im iuxtaglomerulären Apparat der Niere wird aufgrund von Volumen-, Druck- oder Natriumkonzentrationsänderungen im efferenten Gefäß Renin ausgeschüttet.
Renin fördert in der Leber die Freisetzung des Decapeptids Angiotensin I, das von der Kininase II zu Angiotensin II (Oktapeptid) umgewandelt wird. Allerdings besitzt diese Kininase eine um 2 Zehnerpotenzen höhere Affinität zu Kinin, so daß bei Vorhandensein beider Substrate - wie im Endotoxinschock - bevorzugt das blutdrucksenkende Kinin abgebaut wird (HABERLAND, 1981).
Angiotensin II ist ein Vasokonstriktor und stimuliert in der Nebenniere die Aldosteronausschüttung, was wiederum am distalen Tubulus der Nieren zu vermehrter Natriumrückresorption führt mit konsekutivem Anstieg von Blutdruck und Blutvolumen (SIEGENTHALER, 1982).
Angiotensin II wird durch die Angiotensinase A in das die Mineralocorticoidsynthese steigernde Heptapeptid Angiotensin III umgewandelt, das aber auch über einen Kurzschlußweg durch die Kininase II entstehen kann (HABERLAND, 1981).

2.3 Zellschädigungen

Mikrozirkulationsstörungen führen im Schock zu einer Sauerstoffunterversorgung der Zellen.
Bereits eine wenige Sekunden dauernde Hypoxie schränkt die Aktivität der Atmungskette in den Mitochondrien ein, abhängig vom Grad der Hypoxie kann es in kurzer Zeit zu irreversiblen Zellschäden kommen. Mit dem Ausfall größerer Zellverbände kann bei Fortbestehen des Sauerstoffmangels ein Organversagen auftreten (FLENKER, 1983), vgl. Abb. 4, S. 17.

Im septischen Schock ist die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins erhöht aufgrund eines intraerythrozytären 2,3 DPG - Mangels (D-Glyzerinsäure-2,3-Diphosphat), die Hämoglobin-

Sauerstoffdissoziationskurve verschiebt sich nach links, d.h. der Sauerstoff wird in geringerem Ausmaß an das Gewebe weitergegeben (SIEGENTHALER, 1982).

Im Schockverlauf kommt es im Bereich der Endstrombahn zu zunehmender Störung der Mikrozirkulation bis zur Stase in einzelnen Strombahnabschnitten und dadurch bedingten Blutumverteilungen.
Intrazellulär manifestiert sich eine Hypoxie zunächst durch verminderte Synthese des energiereichen ATP's in den Mitochondrien (MELA, 1981; vgl. KARLSON et al., 1978; SCHMAHL et al., 1982). Der größte Anteil des Energieverbrauches in den Zellen erfolgt an den biologischen Membranen, daher findet man dort die ersten Störungen bei ATP-Mangelzuständen im Form von Permeabilitätserhöhungen, Störungen der Erregungsüberleitung aufgrund von Elektrolytverschiebungen, Zellödem und metabolischer Azidose als Folge der Hypoxie (FLENKER, 1983; HALJAMÄ et al., 1975).
Bereits 5 Minuten nach Endotoxingabe werden im Tierexperiment Endothelschäden mit Ablösung der geschädigten Endothelzellen gesehen (MÜLLER-BERGHAUS, 1975).

2.4 Schockorgane

Als "Schockorgane" werden solche Organe bezeichnet, an denen sich durch protrahierte Schockzustände lebensgefährdende Funktionseinbußen entwickeln.

Ein typisches Schockorgan ist die N i e r e. Mit sinkendem Blutdruck und erhöhtem peripheren Widerstand wird die glomeruläre Filtrationsrate reduziert (SCHRÖDER und GESSLER, 1976) und es tritt eine Oligurie bzw. Anurie auf (akutes Nierenversagen). Teilweise durch direkte Endotoxineinwirkung können morphologisch erkennbare Tubulusschäden dazukommen (OLSEN, 1976; ZOLLINGER und MIHATSCH, 1977), die eine Wiederaufnahme der Nierenfunktion nach dem Schockereignis unmöglich machen.

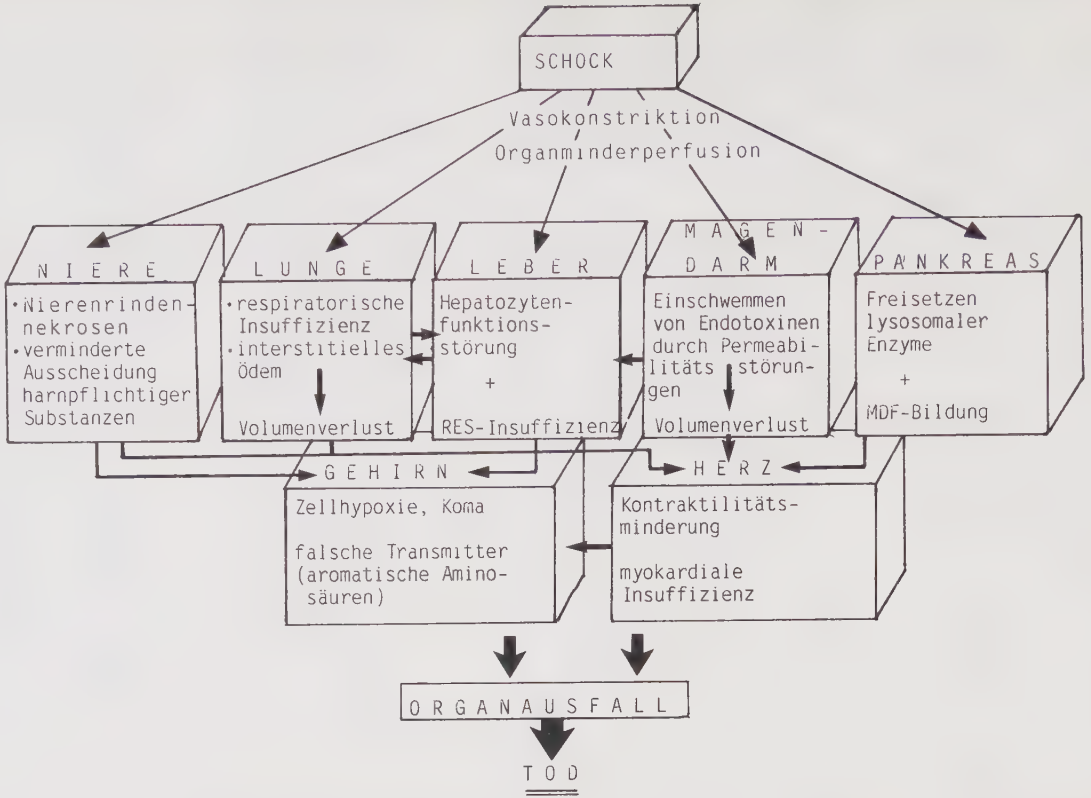
Ebenfalls direkt auf Endotoxin zurückzuführen ist die "Shwartzman-Reaktion", ein tierexperimentell festgestelltes Phänomen, bei dem sich bereits nach einmaliger Injektion von Endotoxin bei schwangeren Kaninchen eine bilaterale Nierenrindennekrose entwickelt. Wesentlich ist die Verlegung von Glomerulumkapillaren durch fibrinreiche Mikrogerinnsel (LEE, 1964).

Mit Verbesserung der Therapie und besserer Beherrschung der Akutphase des Schocks wurde die Entwicklung einer S c h o c k l u n g e (= ARDS, vgl. S. 10) zur wichtigsten klinischen Komplikation, da sie mit einer Letalitätsrate von 50-80% belastet ist. Im Vordergrund der Frühphase der Schocklunge steht eine respiratorische Insuffizienz, die durch ein interstitielles Lungenödem und die Ausbildung von regionalen arterio-venösen Shunts mit hohen Totraumventilationsanteilen gekennzeichnet ist (HERZOG und PERRUCHOUD, 1984).
Dadurch kommt es zu Sauerstoffdiffusionsstörungen, Hypoxie und konsekutiv zu Endothelschäden sowie einem erhöhten pulmonal-vaskulären Widerstand, der zu Rechtsherzbelastung und Tod durch Herzversagen führen kann.
Die Spätphase der Schocklunge ist dann gekennzeichnet durch eine sklerosierende Alveolitis mit zunehmender Fibrosierung des Gewebes (RIEDE et al., 1983).

Ein weiteres wichtiges Schockorgan ist die L e b e r, die mit protrahierten Störungen der Zirkulation und damit der Sauerstoff- und Substratversorgung ihre Stoffwechselleistungen reduziert (BLEIFELD und KUPPER, 1984).
Blockade und Funktionseinschränkung des Leber-RES (Retikuloendotheliales System) durch Endotoxin (LEE, 1965) sowie andere im pathophysiologischen Ablauf des Schockgeschehens entstehende Toxine (HEINE, 1983) führen zur Reduktion der Filterkapazität der Leber.

Neben den erwähnten Organen sind im Schock weitere Organe durch Funktionseinbußen und -ausfälle betroffen (u.a. der Magen-Darm-Trakt), auf deren Beschreibung hier jedoch nicht

Abb. 4: Organschäden im Schock.



Anmerkung: Dieses Übersichtsschema strebt weder Vollständigkeit an, noch besitzen die einzelnen Komponenten die gleiche pathophysiologische Wertigkeit.

eingegangen werden soll. Einige pathophysiologische Beziehungen sind in Abb. 4 dargestellt, wobei keine Vollständigkeit angestrebt wurde.

2.5 Katecholamine und Stoffwechselreaktionen

Im Endotoxinschock führt eine Erregung von Druck-, Volumen- und Chemorezeptoren (Aortenbogen, Karotissinus und linker Vorhof) zur sympatho-adrenergen Gegenregulation des Kreislaufs.

Dabei setzt das Nebennierenmark massiv Katecholamine frei, die durch die Aktivierung von α-Rezeptoren im gesamtem peripheren Gefäßsystem - im arteriellen und besonders im venösen Anteil - eine Vasokonstriktion bewirken. Gleichzeitige β-Rezeptorenstimulation am Herzen erhöht dessen Schlagfrequenz und Kontraktilität (OEHLER und LASCH, 1984). Durch diese pathophysiologischen Mechanismen können lebenswichtige Organe trotz Volumenmangels weiterhin adäquat durchblutet werden (Zentralisation), insbesondere kann die Durchblutung von Herz und Gehirn über längere Zeit aufrechterhalten werden. Ist dies nicht mehr möglich, tritt eine unmittelbare Lebensgefährdung ein (vgl. Abb. 4).

Eine weitere wichtige Katecholaminwirkung ist, daß hohe Katecholaminspiegel die Ausschüttung des wichtigsten anabolen Hormons Insulin aus den β-Zellen des Pankreas verhindern (PORTE et al., 1966; PORTE, 1969). Ob dieser Effekt durch direkte β-Zellblockade, neurogen oder mittels Induktion der Aktivität metabolisch wirksamer Substanzen vermittelt wird, ist noch nicht geklärt.

Insulin fördert den Glucoseeinstrom in die Zellen sowie die Glycogensynthese, hemmt die Lipolyse und steigert den Fettaufbau aus Kohlehydraten. Außerdem beschleunigt Insulin den Aminosäuretransport in die Zellen und induziert die intrazelluläre Proteinsynthese (SIEGENTHALER, 1982).
Wird nun die Insulinsekretion im Schock durch die stark vermehrte Katecholaminausschüttung gehemmt, so kommt es zu einer

Gleichgewichtsverschiebung zwischen anabolen und katabolen Reaktionen (PORTE, 1969), was unter anderem zu einem vermehrten Proteinabbau im Skelettmuskel führt. Auch die Fettsäuremobilisation aus dem Fettgewebe wird dadurch verstärkt, was zur Entwicklung von hohen Ketonkörperspiegeln mit einer Ketoazidose führen (PORTE, 1969) und damit zur metabolischen Entgleisung beitragen kann. Außerdem können die hohen Spiegel nicht veresterter freier Fettsäuren am Herzen Arrhythmien hervorrufen, die eine häufige Todesursache in der frühen Schockphase darstellen (SCRIBA et al., 1984).

Gleichzeitig mit der Bremsung der Insulinsekretion steigt der Blutspiegel des Insulinantagonisten Glucagon sowie der diabetogenen "Streßhormone" (Glucocorticoide, HVL-Hormone, ADH) an. Zusammen mit der oben erwähnten Katecholaminausschüttung führt dies zu der Entwicklung einer deutlich ausgeprägten Hyperglykämie und Glucosurie (SCRIBA et al., 1984). Diese Glucose stammt aus den Glycogenvorräten der Leber, die den größten Glucosespeicher des Organismus darstellen. Aufgrund des Überwiegens der katabolen Reaktionen im Schock erschöpfen sich diese Speicher zusehends. Im weiteren Schockablauf schließt sich dann eine Hypoglykämie an, die starke und sogar bedrohliche Ausmaße annehmen kann (SPITZER und SPITZER, 1982).

Zur Energiegewinnung der peripheren Gewebe trägt aufgrund der katabolen Hormonlage und der durch die Katecholamine induzierten peripheren Hypoxie wesentlich die anaerobe Glykolyse bei. Dabei entsteht energiereiches Laktat in hohen Konzentrationen, das im Schock eine Energiegewinnung aus Fetten (normalerweise 1/3 der Gesamtenergie) durch Lipolysehemmung reduziert (DANIEL et al., 1978 a). Laktat wird in die Leber transportiert und dort metabolisiert. Nach Erschöpfung der Glucosespeicher werden vermehrt Aminosäuren aus dem muskulären Proteinabbau zur Gluconeogenese herangezogen (SHANGRAW und TURINSKY, 1982).

Im Schockverlauf entwickelt sich zwar aufgrund sinkender Katecholaminspiegel eine reaktive Hyperinsulinämie (PORTE et al., 1966); da sich aber inzwischen eine periphere Insulinresistenz

Tab. 3: Einfluß wichtiger im Schock freiwerdender Hormone und metabolisch wirksamer Abbauprodukte auf den Energiestoffwechsel (zusammengestellt nach FELIG, 1973).

Hormon/ Substanz	Lipolyse	Glykolyse	Proteinkatabolismus	Gluconeogenese (Alanin-Aufnahme in Leber)
Katecholamine	f.	f.	f.	--
Glucagon	--	--	f.	f.
Insulin	h.	h.	h.	h.
Kortikosteroide	--	--	f.	--
Alanin	--	h.	--	--
Laktat	h.	--	--	f.

f.= fördert h.= hemmt

ausgebildet hat (sog. "Randle-Mechanismus", vgl. HAIDER, 1981), läßt sich dadurch die katabole Stoffwechselentgleisung nicht mehr beeinflussen.

2.6 Besondere Rolle der Aminosäure Alanin im Schock

Um den Bedarf an Energie besonders in den zentralen Organen (Gehirn, Herz etc.) und im Skelettmuskel zu befriedigen, muß Glucose durch Gluconeogenese in der Leber neu synthetisiert werden (SPITZER und SPITZER, 1982). Dazu werden bevorzugt das verhältnismäßig energiereiche Endprodukt der anaeroben Glyko-

lyse, Laktat, und Aminosäuren aus dem Proteinabbau im Skelettmuskel herangezogen. Unter den Aminosäuren wiederum spielt Alanin als "Transportvehikel" vom Muskel zur Leber eine wichtige Rolle (GLUCOSE-ALANIN-ZYKLUS nach FELIG, 1973, vgl. Abb. 30, S. 105).

Im Endotoxinschock führt hormonbedingte Induktion der Aktivität alkalischer Proteasen (meist Serinproteasen, REINAUER und DAHLMANN, 1979) im Skelettmuskel und die katecholaminbedingte Unterdrückung der Insulinsekretion zur Veränderung des physiologischen Gleichgewichtes in Richtung des Proteinkatabolismus. Nach Angaben der Literatur wird Alanin aus den im Proteinabbau entstehenden freien Aminosäuren Isoleucin, Leucin und Valin (verzweigtkettige Aminosäuren oder BCAA = "branched chain amino acids"), die die Aminogruppe liefern, und dem im Glucoseabbau entstehenden Pyruvat (Carbongerüst) neu synthetisiert (ODESSEY et al., 1974; SNELLING et al., 1982).

Für Alanin existiert an der Muskelzelle ein aktiver Transportmechanismus, der auch gegen ein Konzentrationsgefälle arbeitet (RUDERMAN et al., 1977). Die Alaninabgabe des Muskels macht in Abhängigkeit von den jeweils vorliegenden pathophysiologischen Bedingungen etwa 30-80% aller freigesetzten Aminosäuren aus (FELIG, 1973).

Erhöhte Alaninkonzentrationen im Serum stimulieren eine Ausschüttung des Insulinantagonisten Glucagon zusätzlich zu den im Schock bereits ohnehin erhöhten Spiegeln (TURINSKY und SHANGRAW, 1981).
Glucagon wiederum fördert die Gluconeogenese durch c-AMP-Erhöhung in den Hepatozyten (CAHILL et al., 1972) und stimuliert die Alaninaufnahme in die Leber zusätzlich zu der schon physiologischerweise hohen Kapazität der Leber zur Umwandlung von Alanin im Vergleich zur Ausnutzung anderer Aminosäuren (FELIG, 1973).

Im protrahierten Schock gehen die Stoffwechselleistungen der Leber hypoxiebedingt bzw. durch direkte Endotoxinein-

wirkung auf hepatische Enzyme aus dem Aminosäurestoffwechsel (BERRY et al., 1975) zurück.
Da aromatische Aminosäuren ausschließlich in der Leber metabolisiert werden, erhöhen sich bei Funktionseinbußen der Leberzellen die Serumspiegel von Tryptophan und Phenylalanin, die nach Angaben von TRABER dann die Blut-Hirnschranke überwinden können und im Gehirn als "falsche Transmitter" wirken können (TRABER, 1981) oder andere metabolische und hormonelle Alterationen im Gehirnstoffwechsel auslösen (STINNETT et al., 1982), vgl. auch Abb. 4, S. 17.

B. Proteasen und ihre Inhibitoren

1. Physiologische Funktionen und Vorkommen der Serin-Proteasen

Die Klassifikation der Proteasen, zu denen auch die Serinproteasen gehören, wird aus Abb. 5 ersichtlich.

Serinproteasen sind Endopeptidasen, d.h. sie können ein Protein oder Peptid innerhalb der Kette spalten (TSCHESCHE, 1981).
Die auf ihre Entwicklungsgeschichte zurückgehende Verwandtschaft der Serinproteasen zeigt sich im homologen Aufbau sowohl ihrer Aminosäurensequenz als auch der Raumfaltung der Proteine (Tertiärstruktur). Die Spezifität der Enzyme ergibt sich aus unterschiedlichen Substrat-Bindungstaschen im aktiven Zentrum (TSCHESCHE, 1981).
Zu den Serinproteasen gehören:

a. Intra- und extrazelluläre Proteasen

- pankreatische Enzyme: Trypsin, Chymotrypsin
- lysosomale Granulozytenproteasen: Elastase, Kathepsin G

b. Serumproteasen

- Gerinnungssystem: Thrombin, Gerinnungsfaktoren (XIIa, XIa, IXa, Xa)
- Fibrinolysesystem: Plasmin
- Komplementsystem: klassischer Weg: Faktoren C1r', C1s' C4b2a3b, C4b2a
  alternativer Weg: Faktor D, C3b(n)Bb

(nach LAURELL, 1979; SCHLAG und REDL, 1981; TSCHESCHE, 1981)

Die Proteasen entfalten ihr Wirkungsoptimum vorwiegend im neutralen pH-Bereich, benötigen keine Cofaktoren und liegen entweder in inaktiver Form gespeichert (z.B. als Zymogen-

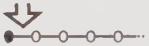
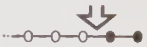
Abb. 5: Einteilungsgesichtspunkte für Proteasen (nach TSCHESCHE, 1981).

Proteasen

Proteinasen oder Endoproteinasen

1. Serinproteinasen
2. Cysteinproteinasen
3. Asparaginsäure-Proteinasen
4. Metalloproteinasen
5. Unklassifizierte

Peptidasen oder Exopeptidasen

1. Aminopeptidasen 
2. Carboxypeptidasen
3. Dipeptidylpeptidasen
4. Peptidyldipeptidasen 
5. Dipeptidasen
6. Omega-Peptidasen

 = Spaltungsstelle

Die Einteilung der Endoproteinasen erfolgt nach dem beteiligten Aminosäurerest im aktiven Zentrum, die Einteilung der Exoproteinasen nach dem Spaltungsprinzip.

granula wie Trypsin/Chymotrypsin) oder als Vorstufen vor (Tab. 4), besonders in "Kaskadensystemen", zu denen auch das Gerinnungs- und das Komplementsystem gehören (SCHLAG und REDL, 1981).
Trotz ihres ähnlichen Aufbaus haben die Proteasen im Körper sehr unterschiedliche Funktionen:

zu a. intra- und extrazelluläre Proteasen

Die Enzyme Trypsin und Chymotrypsin werden vor allem vom exokrinen Pankreas zur Verdauung der Nahrung ins Darmlumen abgegeben, sind jedoch nach Pankreasschäden verschiedener Ursachen auch im Blutkreislauf vermehrt zu finden.

Ebenso verhält es sich mit den Proteasen aus den Lysosomen der Granulozyten, die normalerweise nur intrazelluläre Aufgaben bei der Phagozytose von Fremdstoffen (TSCHESCHE, 1981) oder im intrazellulären Proteinabbau (DEAN, 1979) erfüllen. Nur beim Vorgang der "frustranen Phagozytose" (Versuch der Phagozytose eines zu großen Fremdkörpers) oder nach Zelltod werden die Enzyme im Extrazellulärraum frei. Sie haben eine wichtige Funktion im Abwehrsystem der Phagozyten, können aber unter pathologischen Bedingungen zellschädigend wirken.

zu b. Serumproteasen

Wichtigste Aufgabe des GERINNUNGSSYSTEMS ist die Blutstillung insbesondere nach Gefäßwandverletzungen.
Freigelegte subendotheliale Strukturen (z.B. Kollagen) nach Gefäßläsionen (Extrinsic-System; Thrombozyten) oder Blutkontakt mit negativ geladenen Oberflächen (Intrinsic-System) wirken als potente Stimulatoren der Gerinnung (Abb. 6).

Das im FIBRINOLYSESYSTEM gebildete Plasmin dagegen löst bereits bestehende, nicht organisierte Fibrinaggregate wieder auf und schützt so vor den Folgen einer übermäßigen Gerinnung.

Das KOMPLEMENTSYSTEM reagiert auf eine Vielzahl von Stimuli

Tab. 4: Übersicht über Plasmaproteinasen (Präkursorformen) und Leukozytenproteinasen (nach STEINBUCH, 1979).

Gerinnungs-system	Vaso-effektives System	Fibrinolysesystem	Komplement-system	Properdin-system
F XII (Hageman)	Präkallikrein (Fletcher Faktor)	Plasminogen-Aktivator	C1s C1r	C3PA-Konvertase (Faktor D')
F XI (Stuart)	Prorenin	Plasminogen	C3-Konvertase (C4bC2a)	C3a (Faktor B')
F IX (Antihämophiler Faktor B)			C5-Konvertase	
F VII (Proconvertin)			C3b-Inaktivator (C3b-INA)	
F II (Prothrombin)				
Leukozytenproteasen: Kollagenase, Elastase, Kathepsin G und andere				

F = Faktor; C = Komplementfaktor; ' = aktivierter Faktor

Abb. 6: Das Gerinnungssystem (nach SIEGENTHALER, 1982).

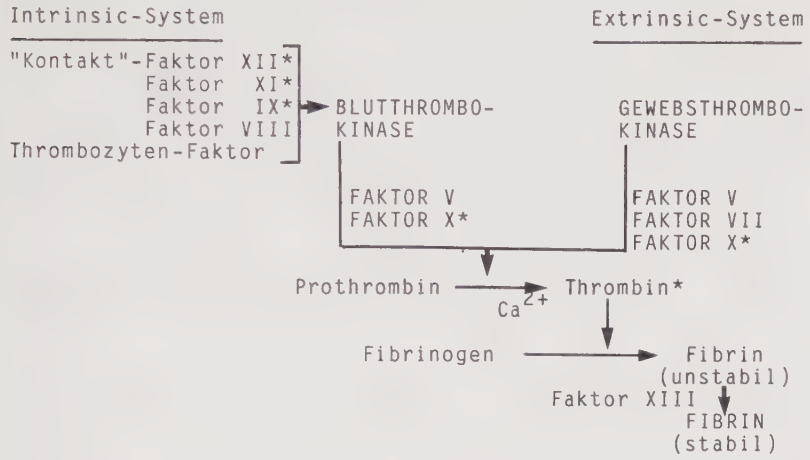
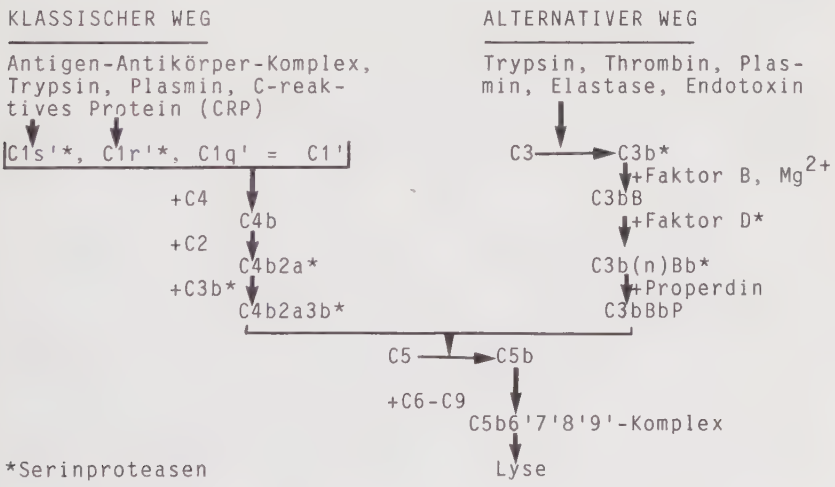


Abb. 7: Das Komplementsystem (modifiziert nach LAURELL, 1979 VOGT, 1979).



und spielt bei der körpereigenen Abwehr gegen eingedrungene Mikroorganismen eine Rolle. Der Faktor C3b (Opsonin) fördert die Phagozytose der Fremdkörper. Außerdem stimulieren Komplementfaktoren die Phagozytenmigration (Chemotaxis) und die Ausschüttung von Histamin im Rahmen des Entzündungsgeschehens (LAURELL, 1979).
Im Verlauf der Komplementkaskade können sich die Faktoren über Rezeptoren an Membranoberflächen binden und am Ende der Komplementreaktionen durch den Komplex C8'9' die Zelloberfläche lysieren (Abb. 7). Durch den enormen Verstärkereffekt der Kaskade kann dabei auch ein lebendes Bakterium abgetötet werden (TSCHESCHE, 1981).

Die Aktivierung oder Inaktivierung all dieser Systeme kommt durch Rückkopplungen innerhalb oder zwischen den Systemen zustande. So stimuliert aktivierter Hageman-Faktor Gerinnungs-Fibrinolyse-, Kinin- und Renin-Angiotensin-System (Abb. 3, S. 13). Trypsin, Thrombin, Plasmin und die lysosomale Elastase der Granulozyten aktivieren über C3 und C5 das Komplementsystem (LAURELL, 1979 (Abb. 6)).

2. Physiologische Inhibitoren

In Tab. 5 sollen die wichtigsten Vertreter physiologischer Inhibitoren mit ihren Hemmspektrum kurz dargestellt werden.

Im Endotoxinschock sind fast alle Inhibitoren aktiv (STEINBUCH, 1979). Während die meisten Inhibitoren stöchiometrische Komplexe zusammen mit ihrem Substrat bilden, wirken α2-Makroglobulin, IαI, PA-Inhibitor und β1-Antikollagenase auf andere Weise. α2-Makroglobulin fixiert z.B. sein Substrat an der Peripherie und bildet dabei sehr stabile Komplexe mit kurzer HWZ. Die biologische Aufgabe des Inhibitors besteht in der Kontrolle aktiver Proteasen und ihrer Inaktivierung (STEINBUCH, 1979).

Tab. 5: Physiologische Inhibitoren (nach TSCHESCHE, 1981; LAURELL, 1979; STEINBUCH, 1979).

Inhibitor	mittlere Plasmakonzentration	Inhibitionsspektrum
α1 Antitrypsin (α1 AT)	2-4 g/l	Trypsin, Chymotrypsin, Leukozytenproteasen (bes. Elastase), Kollagenase Akrosin, Kallikrein, Thrombin, Plasmin, Urokinase, Renin, Proteasen bakterieller Herkunft
Antithrombin III (AT III)	≈ 230 mg/l	Faktoren XIIa, XIa, Xa, IXa, Trypsin Plasmin, Plasmakallikrein, C1s, Thrombin: rasche Inaktivierung in Kombination mit Heparin
α2 Antiplasmin (α2 AP)	≈ 850 mg/l	Plasmin
C1-Inaktivator (C1 INA)	≈ 250 mg/l	C1s, C1r, Faktoren XIIa und XIa, Plasmakallikrein Plasmin
α1-Antichymotrypsin (α1-achy)	300-600 mg/l	Chymotrypsin, chymotrypsinähnliche Enzyme, Kathepsin G (Leukozytenlysosomen)
α2-Makroglobulin (α2 M)	2.6-3.3 g/l	Plasmin, Trypsin, Thrombin, Papain, Plasmakallikrein, bakterielle Proteasen, Bromelain, Ficin
Inter-α-Trypsin-Inhibitor (IαI)	200-700 mg/l	Trypsin, Chymotrypsin, (Plasmin), Akrosin
Inhibitor der Plasminogen-Aktivation (PA-Inhibitor)		XIIa, XIa, IXa, Xa (Gerinnungsfaktoren)
β1-Antikollagenase		verschiedene Kollagenasen

3. Bedeutung der Proteasen im Schock

Physiologischerweise haften etwa 40% der Granulozyten an den Endothelien der Gefäße, insbesondere der Lungengefäße (HEINE, 1983). Im septischen Schock kommt es zusätzlich zu einer massiven Leukostase in der Lunge und zur Bildung von Leukozytenaggregaten in der Peripherie, deren Ursache eine endotoxininduzierte Komplementaktivierung darstellt (URBASCHEK und URBASCHEK, 1975).

Katecholamine und Endotoxine wirken degranulierend auf die Leukozyten, dabei wird auch die lysosomale Serinprotease Elastase frei, die das Elastin der Endothelien genauso wie Proteoglykane, Basalmembranen, Kollagen und Surfactant abbauen kann. Die Elastasenwirkung wird u.a. für das Lungenödem im Schock verantwortlich gemacht (ZIMMERMANN, 1979). Der physiologische Inhibitor α1-Antitrypsin kann bei hohen lokalen Elastasekonzentrationen eine Zellzerstörung nicht verhindern.

Geschädigte Endothelien stimulieren das Gerinnungs- und Fibrinolysesystem. In der Lunge findet man als frühes morphologisches Zeichen des Schocks Plättchenaggregationen, die zur Ursache ausgeprägter peripherer Thrombozytopenien mit hämorrhagischer Diathese werden können (OEHLER und LASCH, 1984). Gleichzeitig wird Antithrombin III (AT III) als Inhibitor der Serinproteasen (Intrinsic-System) und des Thrombins massiv verbraucht (DAVIC et al., 1979).

Aufgrund der gesteigerten Gerinnung kann es zur Insuffizienz der lokalen Fibrinolyse bei gleichzeitiger Hyperfibrinolyse kommen (Plasminogenaktivatormangel) und sich eine Verbrauchskoagulopathie entwickeln (LASCH et al., 1961,1967,1971; LASCH 1967,1978). Im angloamerikanischen Schrifttum wird neben der Übersetzung "consumption coagulopathie" häufig der Ausdruck "disseminated intravascular coagulation" (DIC) verwendet. Im Rahmen der DIC können Thromben das Kapillarlumen verlegen und etwa in der Niere Nierenrindennekrosen verursachen.

Die Liberation lysosomaler Enzyme aus den Azinuszellen des Pankreas führt zur Aktivierung der Enzyme aus den Zymogengranula und deren Einschwemmung in den systemischen Kreislauf (FLENKER, 1983). Dabei wird auch der kardiodepressiv wirkende Faktor "MDF" (myocardial depressant factor) frei.

Die aktivierten Serumsysteme stimulieren zusammen mit den Zellschäden weitere Systeme (Prostaglandine, Kinine) mit den entsprechenden Folgen für die Blutdruckregulierung und die Entwicklung des vaskulären Widerstandes und damit für den weiteren Schockverlauf (Übersicht bei FLENKER, 1983), vgl. auch Kap. II A, 2.2.3 und 2.2.4 .

C. Der synthetische Proteaseninhibitor Gabexat-mesilat (FOY)

1. Struktur

Einer in Japan systematisch synthetisierten Serie von ω-Guanidino-Estern entstammt der Proteinaseninhibitor Gabexat-mesilat (interne Firmenbezeichnung: FOY). Es handelt sich um einen sehr labilen Guanininoester mit einem Molekulargewicht von 417,48 Dalton und der Summenformel:
$C_{16}H_{23}N_3O_4 \times CH_3SO_3H$

Die Abbildung 8 gibt Auskunft über die Strukturformel von FOY.

2. Pharmakokinetik

Im Schock ändern sich durch die Minderperfusion von Niere und Leber die arzneimittelspezifischen Abbau-und Ausscheidungsbedingungen von solchen Medikamenten, die selbst oder in Form von Metaboliten renal bzw. biliär eliminiert werden (RIECKER, 1984). FOY bietet in dieser Hinsicht zwei Vorteile:

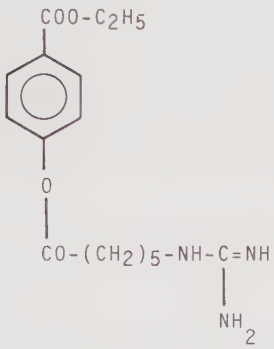
a. Kurze Halbwertszeit (t 1/2 = ca. 1 min, MIDGLEY et al., 1981

Nach Untersuchungen von NOACK (1981) sind nach 3 min bereits 78.2% des aktiven FOY-Esters in inaktive Metaboliten umgewandelt.

b. Geringe Toxizität.

Im Tierversuch ließen sich selbst bei Infusion der Höchstmenge einer applizierbaren Dosis keine Todesfälle verzeichnen: Bei Kaninchen wurde bei einer Dosis von mehr als 100 ml/kg Körpergewicht (0.03% FOY-Lösung über 3 Stunden) lediglich eine erhöhte Atemfrequenz, leichte bis mittelstarke Sedierung und Dyspnoe beobachtet (NEUMANN und PERREY, 1981). Vergiftungen äußerten sich in ZNS-Symptomen, wobei FOY in therapeutischen Dosen jedoch die Blut-Hirnschranke nur ge-

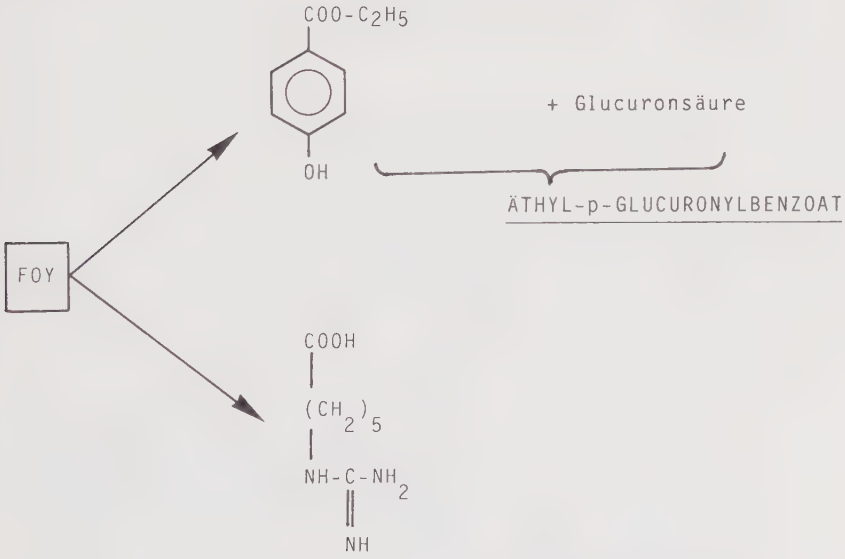
Abb. 8: Die Strukturformel von Gabexat-mesilat (FOY)
------- nach NOACK, 1981.



x CH_3SO_3H

[ÄTHYL-4-(-6-GUANIDINOHEXANOYLOXY) BENZOAT] METHANSULFONAT

Abb. 9: Der Abbau von Gabexat-mesilat (FOY) nach NOACK, 1981.



ringfügig passiert (NEUMANN und PERREY, 1981; NOACK, 1981).

FOY muß aufgrund der schnellen Umwandlung in seine Metaboliten als i.v. Infusion appliziert werden. Von ubiquitär im Organismus vorhandenen Esterasen wird der Ester FOY in ε-Guanidinocapronsäure und p-Hydroxybenzoesäureäthylester gespalten, der in der Leber an Glucuron- oder Schwefelsäure gekoppelt wird (Äthyl-p-Glucuronylbenzoat). Die Metaboliten sind inaktiv (Abb. 9).

FOY wird im Blut zu 65-85% an Eiweiß gebunden (je nach Infusionsdauer). Es verteilt sich besonders schnell in Leber, Niere und Muskel. 5 min nach i.v. Injektion konnten beim Hund 50.5% der Dosis im Muskel gefunden werden (NOACK, 1981). Eliminiert werden FOY und seine Metaboliten fast ausschließlich renal (ca. 1% biliär). Etwa 1 h nach einer 1-stündigen Infusion ist die Hälfte des vorhandenen FOY bereits ausgeschieden (MIDGLEY et al., 1981).

Im Tierversuch konnte keine Antigenität der Substanz gefunden werden, was aufgrund des geringen Molekulargewichtes zu erwarten war (FREISE, 1981; NOACK, 1981).

3. Inhibitionsmechanismus und -spektrum

Der Proteaseninhibitor Gabexat-mesilat (FOY) ist fast ausschließlich gegen Serinproteasen wirksam.
Ursache des breiten Inhibitionsspektrums von Gabexat-mesilat ist die enge Verwandtschaft der Serinproteasen verschiedener Enzymsysteme wie des Blutgerinnungs-, Kinin-, Komplement- und Fibrinolysesystems (NOACK, 1981), vgl. S. 23.
Gabexat-mesilat und chemische Verwandte hemmen kompetitiv und reversibel das katalytisch aktive Zentrum der Serinenzyme, indem sie als partielle Substrate in stöchiometrischen Mengen mit den Proteasen unter Bildung eines Acyl-Enzymderivates reagieren (NOACK, 1981).
Das Inhibitionsspektrum von Gabexat-mesilat findet sich übersichtsmäßig in Tab. 6.

Tab. 6: Inhibitionsspektrum von Gabexat-mesilat (FOY).

System	inhibierte Proteasen	Besonderheiten
Gerinnung	Faktoren IX, Xa, XII, Thrombin, thrombininduzierte Thrombozytenaggregation	- FOY hat eine hohe Affinität zu Thrombin (3) - Thrombinhemmung ist AT III-unabhängig (3)
Kininsystem	Plasma-Kallikrein Pankreas-Kallikrein	- Effektivität 89-100%
Komplement	aktive C1-Esterase	- - -
Fibrinolyse	Plasmin Plasminogenaktivator Urokinase	- auch wirksam bei Maskierung von Plasmin durch Bindung an α-2-Makroglobulin (3)
Prostaglandine	Phospholipase A_2	- durch Hemmung der Kininsynthese (1) - durch Hemmung des Aktivatorenzyms (4)
Pankreasenzyme	Trypsin	- verhindert trypsininduzierte Kininfreisetzung (3) - Effektivität bis 90.5%
Granulozytenlysosomen	Elastase Kathepsin B	- Hemmung konzentrationsabhängig (3) - Hemmwirkung von 60-70% wird nicht überschritten (3) - Wirkung von FOY intrazellulär (Mechanismus unklar), (1, 5) - FOY kumuliert intralysosomal (2)

Lit.: (1) vgl. GOEBELL, 1981
(2) vgl. KUNZE und BOHN, 1983
(3) vgl. NOACK, 1981
(4) vgl. SEEGER et al., 1981
(5) vgl. WOLF et al., 1981

III. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Material und Methoden

1.1 Tiermaterial

Die Untersuchungen erfolgten an männlichen Kaninchen mit einem Körpergewicht von 2-3 kg (meist ca. 2.5 kg).
In dem Zeitraum von der Lieferung der Tiere bis zum Versuchsbeginn (1 Woche) bekamen die Kaninchen das Spezialtrockenfutter "Altromin-2023" (Fa. Altrogge, Lage/ Lippe). Das Futter enthält laut Herstellerangabe:

Inhaltsstoffe:	Zusatzstoffe pro kg:
17% Rohprotein	15 000 IE Vitamin A
0.24% Methionin	600 IE Vitamin D 3
0.75% Lysin	75 IE Vitamin E
3.75% Rohfett	
13.5% Rohfaser	
0.95% Calcium	
0.70% Phosphor	
0.15% Natrium	
0.15% Magnesium	

Ab Versuchsbeginn erhielten die Tiere kein Futter, dagegen wurde ihnen während der Vorbereitungszeit und des Versuches Wasser ad libitum angeboten.

1.2 Endotoxin

Vor Versuchsbeginn wurden 0.005 g lyophilisiertes Endotoxin (Charge ETU 149) aus E.Coli O 111 (freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. Urbaschek, Mannheim) auf einer Analysenwaage eingewogen und mit 100 ml steriler, pyrogenfreier physiologischer Kochsalzlösung versetzt (Konzentration der Endotoxinlösung: 50 µg/ml). Das Endotoxin konnte - so aufbe-

reitet - über mehrere Wochen im Kühlschrank gelagert werden.

1.3 Gabexat-mesilat (FOY)

Der Proteaseninhibitor FOY wurde uns freundlicherweise von der Firma Sanol Schwarz GmbH/ Monheim zur Verfügung gestellt (Charge B-WE 2641).
Das Medikament wird als Trockensubstanz geliefert. Die Applikation erfolgte wegen seiner kurzen Halbwertszeit im Körper (t 1/2 = ca. 1 min) als Dauerinfusion, wozu FOY am Versuchstag entsprechend dem Gewicht des jeweiligen Tieres in Ringerlösung (Firma Fresenius/ Bad Homburg) aufgelöst wurde.
1 l Ringerlösung enthält:

8.6 g NaCl
0.3 g KCL
0.33 g CaCl (2 H_2O)
Osmolarität: 309 mosm/l

Tieren der Gruppen I und IV wurde das Medikament in einer Dosierung von 14 µg/kg x min infundiert.
Tiere der Gruppe II erhielten die 3-fache Dosis an FOY entsprechend einer Dosierung von 42 µg/kg x min (Gruppenaufteilung siehe Kap. III, 2.1).

1.4 Perfusoren

Um eine möglichst genaue Applikationsgeschwindigkeit zu erreichen, wurden für alle Infusionen Perfusoren (Perfusor VI der Fa. Braun/ Melsungen) verwendet (Stufe 2: 1.2 ml / h bzw. 28.8 ml / 24h).

1.5 Katheter

Medikamenten-, Endotoxin- und Volumengabe (Ringerlösung) sowie die Blutabnahmen erfolgten über einen Polyvinylkatheter (Fa. Medipha/ Geislingen) mit einem Durchmesser von 1.5 x 2.1 mm und einer Länge von 75 cm.

1.6 Narkotika / Anästhetika

Zur Narkose verwendeten wir Nembutal (Pentobarbital Natrium, Fa. Ceva/ Bad Segeberg) in einer Dosierung von 1.2 bis 1.5 ml i.v. (je nach Gewicht des Versuchstieres).
Zur Lokalanästhesie wurden etwa 5 bis 8 ml 1% Meaverin (Mepivacain, Fa. Woelm/ Eschwege) pro Tier gebraucht.

1.7 Weitere Materialien

Weiterhin wurden benötigt:
- Testboxen aus Kunststoff (Fa. Ehret/ Emmendingen)
- Operationsbesteck (Scheren, Pinzetten, Klemmen verschiedener Größen und Formen)
- Einmal-Kunststoffspritzen (2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml)
- Perfusorspritzen (50 ml; zur Anwendung im Perfusor s.o.)
- physiologische Kochsalzlösung (Fa. Braun/ Melsungen)
- heparinisierte Mikro-Hämatokrit-Kapillarröhrchen
- Zentrifugenröhrchen mit Trennungskugeln
- "Eppendorfhütchen" zum Einpipettieren kleiner Serummengen
- Eppendorfpipetten

2. Methoden

2.1 Gruppeneinteilung

Für die experimentellen Untersuchungen wurden die Tiere nach Zufallskriterien in die Gruppen I sowie III bis VII eingeteilt. Die Versuchsgruppe II kam in Nachversuchen dazu, wobei darauf geachtet wurde, daß als Kontrolle Tiere der Gruppe III in jedem Einzelversuch "mitliefen".

Folgende Gruppen wurden gebildet:

Gruppe	Behandlung
I	(a) Endotoxin intravenös (50 µg/kg Körpergewicht) (b) Gabexat-mesilat (FOY) in Ringerlösung als i.v. Infusion mit einem Gesamtvolumen von 28.8 ml/24h und einer Dosierung von 14 µg/kg x min (= 20.16 mg/kg in 24h)
II	Endotoxin wie Ia (c) Gabexat-mesilat (FOY) in 3-facher Konzentration in Ringerlösung als i.v. Infusion mit einem Gesamtvolumen von 28.8 ml/24h und einer Dosierung von 42 µg/kg x min (= 60.5 mg/kg in 24h)
III	Endotoxin wie Ia (d) Ringerlösung als i.v. Infusion mit einem Gesamtvolumen von 28.8 ml/24h
Kontrollen:	
IV	Gabexat-mesilat (FOY) wie Ib
V	Endotoxin wie Ia
VI	Ringerlösung wie IIId
VII	(e) keine Behandlung außer Blutentnahmen

Die Gruppen I bis III bildeten die "ENDOTOXIN"-Versuchsgruppen, die Gruppen IV bis VII die "KONTROLL"-Gruppen, wobei die Gruppe IV als "Medikamentenkontrolle" und die Gruppe V als "Endotoxinkontrolle" fungierte.
In den Gruppen III und VI wurde Volumen in Form von Ringerlö-

sung ohne Zusätze verabreicht. In den Gruppen I, II und IV ("MEDIKAMENTEN"-Gruppen) wurde Gabexat-mesilat in Ringerlösung aufgelöst und als Infusion appliziert. Um zu erkennen, ob durch Volumengabe allein schon ein Effekt auf die laborchemischen Parameter entsteht, wurden die Gruppen V und VII gebildet (Kontrollen ohne Volumengabe).

2.2 Verlauf und Probengewinnung

2.2.1 Versuchsvorbereitung (Operationstag)

Am Operationstag (Tag vor Versuchsbeginn) wurde den Tieren in Vollnarkose ein zentraler Venenkatheter eingesetzt, durch den am ersten und zweiten Versuchstag alle Infusionen/ Injektionen sowie die Blutentnahmen erfolgen konnten.

Vor der Operation wurde das aktuelle Gewicht des Tieres ermittelt und festgehalten.
Durch Injektion von ca. 1.2 ml Nembutal in die Ohrvene wurde eine Vollnarkose erreicht, die etwa 1 Stunde anhielt.
Anschließend konnten in der Region zwischen rechtem Schultergelenk und Unterkiefer die Fellhaare entfernt werden und nach einer Lokalanästhesie mit 5 ml 1% Meaverin eine Vena Sectio vorgenommen werden. Dazu wurden sowohl der Hauptstamm der Vena jugularis als auch die beiden Äste (V. jug. externa/ interna) sorgfältig präpariert. Das kraniale Ende eines Astes wurde abgebunden, ein mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllter Katheter in die Vene unterhalb der abgebundenen Stelle eingebracht, bis zum rechten Vorhof vorgeschoben (erfahrungsgemäß etwa 8 cm tief) und kaudal am Gefäßeintritt fixiert.
Anschließend wurde der Katheter subcutan bis zum rechten Ohr hochgeführt und dort mit Hilfe von Pflasterstreifen fixiert, die Hals- und Ohrschnitte wurden genäht und verbunden.

Die Tiere verblieben bis zum Versuchsbeginn an dem auf die Operation folgenden Tag für einen Zeitraum von ca. 15-20 Stunden einzeln in ihren Ställen.

2.2.2 Versuchsdurchführung (1. und 2. Versuchstag)

Vorbereitung:

Am 1. Versuchstag wurden die Tiere gewogen und anhand dieses Gewichtes die individuellen Konzentrationen des Medikamentes Gabexat-mesilat (FOY) berechnet. Die Infusionslösungen wurden dann für die Medikamentengruppen (I, II, IV) vorbereitet und gekennzeichnet, vgl. Blatt C, Anhang.
Während des Versuches blieben die Tiere in speziellen Versuchskästen aus Plastik, aus denen nur der nicht fixierte Kopf herausschaute.
Um die Tiere an die neue Situation zu gewöhnen, wurden sie bereits 1 Stunde vor Versuchsbeginn in die Boxen gesetzt. Die erste Blutabnahme (0-h-Wert) fand am Ende dieser Adaptationsphase statt. Dazu wurden 5 ml Blut über den zentralen Venenkatheter in Zentrifugenröhrchen abgetropft und - um später unter Schockbedingungen einen Volumenmangel durch die Blutabnahme zu vermeiden - durch 5 ml physiologische Kochsalzlösung ersetzt.
Die oben für die verschiedenen Gruppen aufgeführten Infusionen begannen 15 min vor der i.v. Endotoxininjektion.

Versuchsbeginn:

Als Zeitpunkt des Versuchsbeginns und damit als Berechnungsgrundlage für weitere Blutentnahmen (2, 6, 24-h-Wert) wurde die Endotoxingabe festgelegt.
Entsprechend ihrem Körpergewicht (1 ml/kg = 50 µg/kg KG) wurde den Tieren der Endotoxingruppen (I, II, III, V) das Endotoxin über 10 min in 3 Schüben injiziert und dadurch ein Endotoxinschock induziert.
Im Laufe des Versuches wurde den Tieren der Medikamenten- und Volumengruppen (alle außer V und VII) über 24 Stunden ein Gesamtvolumen von 28.8 ml FOY bzw. Ringerlösung infundiert.
Nach Abnahme der 24-Stunden-Blutprobe wurden die Tiere, die nicht im Verlauf des Versuches gestorben waren, durch 5 ml Nembutal i.v. eingeschläfert.

2.3 Art und Bestimmungsmethode der untersuchten klinisch-chemischen Parameter

a. Blutzucker

Zur Blutzuckerbestimmung wurden aus dem Vollblut sofort nach der Blutentnahme 100 µl mit einer Eppendorfpipette entnommen und in 1 ml URAC in "Eppendorfhütchen" eingebracht. Die Proben wurden 2 min zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und bis zur Blutzuckerbestimmung im Kühlschrank aufbewahrt. Die Bestimmung erfolgte nach der GOD-Perid-Methode (Boehringer/ Mannheim).

b. Hämatokrit

Für die Hämatokritbestimmung wurden ebenfalls sofort nach der Entnahme zwei heparinisierte Mikro-Hämatokritröhrchen mit Vollblut aufgezogen und an einem Ende mit Wachs verschlossen. Die Röhrchen wurden anschließend in einer üblichen Laborzentrifuge 10 min lang bei 13 000 U/min zentrifugiert und abgelesen. Der Rest des Vollblutes blieb stehen, bis eine vollständige Gerinnung stattgefunden hatte (etwa nach 1.5 Stunden). Dann wurde es 30 min bei 2 800 U/min zentrifugiert und in "Eppendorfhütchen" abpipettiert. In Vorversuchen hatten wir festgestellt, daß diese Zentrifugeneinstellung die geringste Hämolyse bewirkte.

c. Eiweißelektrophorese

Zur Eiweißelektrophorese mit dem BOSKAMP-Elektrophorese-System (Instrumentation Laboratory GmbH/ Bornheim) wurden etwa 300 µl Serum verwendet.
10 µl Serum wurde auf einem mit Cellulose-Acetat-Folie beschichteten Objektträger jeweils zusammen mit einer Kontrolle aufgetragen und anschließend für 25 min dem elektrischen Feld der Elektrophoresekammer (Puffer-pH 8.4 bis 8.8) ausgesetzt.
Im Elektrophoreseverfahren wird eine Auftrennung des Proteingemisches in 5 Fraktionen erreicht (Albumin, α-1-Globulin,

α-2-Globulin, β-Globulin, γ-Globulin).
Die Auswertung der Folien erfolgte nach einem Färbeverfahren mit dem Liposcript-Präzisionsdensitometer der Fa. Immuno/ Heidelberg.

d. Bestimmung des freien Hämoglobins im Serum

500 µl Serum waren zur Hämoglobinbestimmung nötig, die am Spektralphotometer über Extinktionsmessungen bei 3 verschiedenen Wellenlängen (380 nm, 415 nm und 450 nm) durchgeführt wurde.

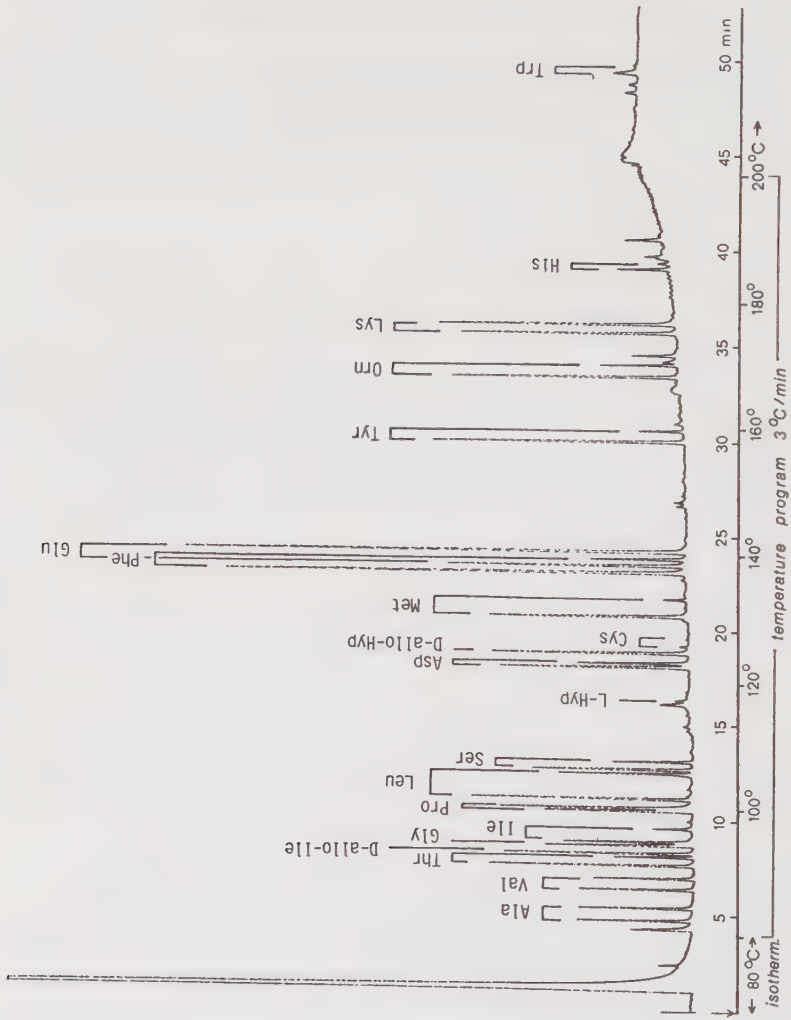
e. Aminosäurenbestimmung

Die restlichen 1 bis 1.5 ml Serum wurden in getrennten Portionen tiefgefroren und waren zur Aminosäurenbestimmung vorgesehen.
Die Aminosäurenanalyse fand an einem Gaschromatographen der Firma Carlo Erba, Modell 2151 AL (ausgerüstet mit einem Integrator der Firma Spectra-Physics, System I) statt. Dazu wurde eine von FRANK, NICHOLSON und BAYER entwickelte Methode verwendet (FRANK et al., 1977, 1978, 1980, 1982; NICHOLSON et al., 1979)

Die Proben wurden aufbereitet und als D/L-Aminosäuregemisch (mit zugegebenem inneren Standard) auf einer Glaskapillarsäule mit den Abmessungen 20 m x 0.3 mm, beschichtet mit Chirasil-Val, getrennt. Die Aufnahme der Chromatogramme erfolgte 5 min isotherm bei 80 °C, anschließend mit einem Temperaturprogramm von 4 °C/min bis 200 °C (Abb. 10: Aufnahme eines Aminosäuren-Serumchromatogramms).

Bei der Auswertung der Chromatogramme wurden die Flächen unter den sich entsprechenden D- und L-Aminosäurenpikes verrechnet; es ergab sich die Konzentration der im Probenserum vorhandenen L-Aminosäuren in Mikromol/Liter.

Abb. 10: Aufnahme eines Aminosäuren-Serumchromatogramms nach einer Methode von FRANK et al. (1977, 1978, 1980, 1982) sowie NICHOLSON et al. (1979).



IV. RESULTATE

1. Tabellen - Gliederung

Im folgenden Abschnitt sind sämtliche Laborwerte der Versuchsgruppen I bis VII zusammengefaßt. Dabei ergibt sich folgende Gliederung der Tabellen:

Vers.gr.**	Alanin*	Aminosäuren	Eiweiß-Elektrophorese	Andere Parameter
I	Tab. 7	Tab. 8	Tab. 9	Tab. 10
II	11	12	13	14
III	15	16	17	18
IV	19	20	21	22
V	23	24	25	26
VI	27	28	29	30
VII	31	32	33	34

* Die Alaninwerte sind entsprechend den Ausführungen in Kap. II/2.6 gesondert dargestellt.

**I = Gabexat-mesilat (FOY) in einfacher Dosierung (14 µg/kg x min) in Ringerlösung (28.8 ml/ 24 h); Endotoxin (50 µg/kg KG)
II = Gabexat-mesilat (FOY) in dreifacher Dosierung (42 µg/kg x min) in Ringerlösung (28.8 ml/ 24 h); Endotoxin (50 µg/kg KG)
III = Ringerlösung (28.8 ml/ 24 h); Endotoxin (50 µg/kg KG)
IV = Gabexat-mesilat (FOY) in einfacher Dosierung (14 µg/kg x min) in Ringerlösung (28.8 ml/ 24 h)
V = Endotoxin (50 µg/kg KG)
VI = Ringerlösung (28.8 ml/ 24 h)
VII = keine Infusion oder Injektion

Tab. 35 bietet eine Übersicht über die Letalität der Tiere aus den Endotoxingruppen (I, II, III) sowie der Endotoxinkontrollgruppe (V) im Versuchsverlauf.

Tab. 7: Alaninkonzentration im Serum (µmol/l) der Versuchsgruppe I (Gabexat-mesilat (FOY) als Infusion in einer Dosierung von 14 µg/kg x min; Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

Tier-Nr.	Blutabnahmezeiten (t) 0 h	2 h	6 h	24 h	Delta (Δ) 2-0	6-0	24-0
4	362.8	363.8	653.2	135.2	1.0	290.4	-227.6
18	464.4	1261.6	1288.2	- +	797.2	823.8	-
20	479.0	804.2	1127.4	255.8	325.2	648.4	-223.2
21	454.4	1700.0	- *	- *	1245.6	-	-
22	360.8	370.8	1343.4	- *	10.0	982.6	-
27	437.6	546.0	564.4	236.8	108.4	126.8	-200.8
28	376.2	1344.6	- *	- *	968.4	-	-
39	274.0	1566.4	- *	- *	1292.4	-	-
40	619.0	- *	- *	- *	-	-	-
44	432.2	221.2	301.0	137.0	-211.0	-131.2	-295.2
45	422.0	1298.0	1017.0	- *	876.0	595.0	-
53	476.8	585.4	- +	- +	108.6	-	-
55	755.8	808.6	- *	- *	52.8	-	-
70	295.8	- *	- *	- *	-	-	-
71	290.8	1044.6	- *	- *	753.8	-	-
89	691.8	523.6	1125.0	242.2	-168.2	433.2	-449.6
93	355.6	1145.2	- *	- *	789.6	-	-
N	17	15	8	5	15	8	5
M	444.05	905.6	927.45	201.40	463.32	471.12	-279.28
SD	135.32	467.76	376.00	60.01	516.80	368.04	101.53
SEM	32.82	120.77	132.93	26.83	133.43	130.12	45.40
VK(%)	30.47	51.65	40.54	29.79	111.54	78.12	-

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Mittelwerte der Standardabweichungen) sowie VK(%) (Variationskoeffizient) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6, 24 h (nach Endotoxingabe).

Δ Differenz der jeweiligen Werte bei 2, 6 und 24 h gegenüber dem Nullwert
+ Versuch abgebrochen bzw. keine verwertbare Probe zu gewinnen (z.B. aus technischen Gründen vgl. IV, 3.2)
* Tier gestorben

Tab. 8: Aminosäurekonzentrationen im Serum (µmol/l) der Versuchsgruppe I (Gabexat-mesilat (FOY) als Infusion in einer Dosierung von 14 µg/kg x min; Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

	Blutabnahmezeiten (t)							
	0 h		2 h		6 h		24 h	
AS	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Val	197.2	63.04	238.0	235.1	139.0	33.9	139.0	23.5
Thr	86.2	34.8	97.6	57.8	81.4	16.2	69.0	5.1
Ile	79.5	20.9	85.4	47.5	59.7	15.7	53.6	8.5
Pro	369.7	97.7	401.5	233.6	396.2	153.2	132.6	44.0
Leu	106.7	37.8	142.7	61.9	107.9	30.1	104.9	14.1
Ser	303.1	114.9	248.4	93.5	239.3	72.4	192.9	53.0
Hyp	42.1	25.8	32.2	12.8	52.8	20.6	22.0	0.9
Asp	95.1	22.6	87.7	63.0	57.6	13.2	48.3	12.2
Met	43.0	15.3	45.2	23.0	31.5	10.0	17.3	3.8
Phe	60.9	14.0	67.9	17.2	54.0	5.9	60.6	7.4
Glu	352.8	99.8	371.2	193.6	267.8	56.0	200.3	38.2
Tyr	85.0	21.1	92.3	37.3	113.0	27.4	55.4	6.7
Orn	96.4	23.3	102.2	39.3	101.4	24.4	87.6	37.3
Lys	168.1	41.0	214.9	98.0	163.7	66.5	115.8	38.7
Gly	1447.0	455.3	1176.8	372.4	1169.1	280.0	984.8	213.5
N	17		15		8		5	

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert) sowie SD (Standardabweichung) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6, 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 9: Serumeiweiß-Elektrophorese (g/100 ml) der Versuchsgruppe I (Gabexat-mesilat (FOY) als Infusion in einer Dosierung von 14 µg/kg x min; Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

	Blutabnahmezeiten (t)							
	0 h		2 h		6 h		24 h	
	N	M	N	M	N	M	N	M
Albumin	2	3.50	2	3.30	1	3.26	1	2.90
α1-Globulin	2	0.50	2	0.45	1	0.34	1	0.55
α2-Globulin	2	0.43	2	0.42	1	0.37	1	0.27
β-Globulin	2	0.83	2	0.69	1	0.59	1	0.77
γ-Globulin	2	0.74	2	0.59	1	0.65	1	0.65
Gesamteiweiß	2	6.0	2	5.45	1	5.20	1	5.10

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere) und M (Mittelwert) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 10: Andere Laborparameter (Hk, freies Hb) der Versuchsgruppe I (Gabexat-mesilat (FOY) als Infusion in einer Dosierung von 14 µg/kg x min; Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

Hämatokrit (%)

t	N	M	SD
0 h	15	31.9	4.3
2 h	13	31.8	5.1
6 h	8	27.9	5.9
24 h	5	27.2	3.0

freies Hämoglobin im Serum (mg/100ml)

t	N	M	SD
0 h	11	36.9	19.3
2 h	10	41.9	26.8
6 h	4	32.4	17.4
24 h	2	42.0	24.7

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert) sowie SD (Standardabweichung) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 11: Alaninkonzentration im Serum (µmol/l) der Versuchsgruppe II (Gabexat-mesilat als Infusion in einer Dosierung von 42 µg/kg x min; Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

Tier-	Blutabnahmezeiten (t)				Delta (Δ)		
Nr.	0 h	2 h	6 h	24 h	2-0	6-0	24-0
127	199.8	- *	- *	- *	-	-	-
128	183.6	489.6	- +	- +	306.0	-	-
130	356.8	927.8	538.6	131.8	571.0	181.8	-225.0
131	241.6	- *	- *	- *	-	-	-
132	244.2	783.6	585.2	165.2	539.4	341.0	-79.0
133	377.2	650.0	502.6	200.2	272.8	125.4	-177.0
134	178.2	1038.8	- *	- *	860.6	-	-
135	207.0	413.4	1006.2	295.6	206.4	799.2	88.6
136	243.4	- *	- *	- *	-	-	-
137	405.0	484.6	634.6	293.0	79.6	229.6	-112.0
138	265.2	- *	- *	- *	-	-	-
140	271.2	568.0	818.8	330.8	296.8	547.6	59.6
141	320.4	- *	- *	- *	-	-	-
142	265.8	- *	- *	- *	-	-	-
139	276.2	698.8	933.8	- *	422.6	657.6	-
143	281.4	1428.0	- *	- *	1146.6	-	-
147	224.4	- +	- +	- +	-	-	-
148	215.8	209.6	304.2	214.2	-6.19	88.4	-1.59
149	255.2	341.2	587.0	325.2	86.0	331.8	70.0
150	235.4	355.4	1801.8	2073.0	120.0	1566.4	1837.6
155	537.6	542.6	1180.2	454.6	4.99	642.6	-83.0
156	322.4	856.8	- *	- *	534.4	-	-
158	377.2	- *	- *	- *	-	-	-
159	179.6	- *	- *	- *	-	-	-
160	331.2	996.6	- *	- *	665.4	-	-
N	25	16	11	10	16	11	10
M	279.83	674.05	808.45	448.36	381.65	501.03	137.82
SD	83.85	317.37	415.88	578.57	324.10	425.65	606.51
SEM	16.77	79.34	125.39	182.96	81.02	128.34	191.79
VK(%)	29.96	47.08	51.44	129.04	84.92	84.95	440.07

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Mittelwerte der Standardabweichungen) sowie VK(%) (Variationskoeffizient) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6, 24 h (nach Endotoxingabe).

Δ Differenz der jeweiligen Werte bei 2, 6 und 24 h gegenüber dem Nullwert
+ Versuch abgebrochen bzw. keine verwertbare Probe zu gewinnen (vgl. IV, 3.2)
* Tier gestorben

Tab. 12: Aminosäurekonzentrationen im Serum (µmol/l) der Versuchsgruppe II (Gabexat-mesilat (FOY) als Infusion in einer Dosierung von 42 µg/kg x min; Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

	Blutabnahmezeiten (t)							
	0 h		2 h		6 h		24 h	
AS	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Val	172.2	36.2	181.6	62.7	134.5	60.2	148.3	67.3
Thr	83.2	30.8	87.2	43.4	100.7	49.0	114.0	118.1
Ile	73.5	12.7	76.1	26.1	63.1	29.4	59.9	26.8
Pro	244.0	59.4	230.6	107.3	242.9	120.1	236.4	292.9
Leu	112.2	23.9	136.8	51.0	111.5	51.3	124.2	38.1
Ser	253.0	77.4	218.0	62.0	211.7	49.6	236.9	133.5
Hyp	23.9	8.1	21.7	8.7	25.5	11.3	24.0	16.5
Asp	62.3	13.5	54.4	24.6	51.3	19.0	83.5	122.7
Met	18.5	8.6	21.9	16.6	15.1	10.9	14.5	16.9
Phe	56.2	8.6	61.0	25.5	60.1	15.5	68.5	21.1
Glu	278.9	60.9	252.7	89.9	269.0	88.3	328.3	380.7
Tyr	74.1	18.1	92.6	33.3	126.4	39.9	71.3	22.7
Orn	73.0	20.3	66.0	22.7	77.9	45.2	95.7	83.1
Lys	185.2	41.6	210.4	82.1	166.0	74.6	161.2	127.4
Gly	1007.1	242.0	722.1	189.0	725.0	159.1	936.3	565.6
N	25		16		11		10	

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert) sowie SD (Standardabweichung) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6, 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 13: Serumeiweiß-Elektrophorese (g/100ml) der Versuchsgruppe II (Gabexat-mesilat (FOY) als Infusion in einer Dosierung von 42 µg/kg x min ; Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

	Blutabnahmezeiten (t)							
	0 h		2 h		6 h		24 h	
	N	M	N	M	N	M	N	M
Albumin	18	4.00	15	3.62	11	3.26	10	2.87
α1-Globulin	18	0.34	15	0.33	11	0.28	10	0.35
α2-Globulin	18	0.31	15	0.30	11	0.25	10	0.32
β-Globulin	18	0.59	15	0.58	11	0.54	10	0.64
γ-Globulin	18	0.65	15	0.59	11	0.54	10	0.55
Gesamteiweiß	18	5.78	15	5.41	11	4.86	10	4.71

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere) und M (Mittelwert) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 14: Andere Laborparameter (Hk, freies Hb, BZ) der Versuchsgruppe II (Gabexat-mesilat (FOY) als Infusion in einer Dosierung von 42 µg/kg x min; Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

Hämatokrit (%)

t	N	M	SD
0 h	19	34.7	3.0
2 h	16	33.2	3.6
6 h	11	31.2	4.1
24 h	10	28.5	4.7

freies Hämoglobin im Serum (mg/100ml)

t	N	M	SD
0 h	24	43.6	19.6
2 h	13	54.7	19.4
6 h	11	56.1	18.5
24 h	10	91.3	49.0

Blutzucker (mg%)

t	N	M	SD
0 h	25	102.0	11.2
2 h	15	196.2	86.2
6 h	11	92.2	10.3
24 h	10	72.9	14.4

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert), SD (Standardabweichung) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 15: Alaninkonzentration im Serum (µmol/l) der Versuchsgruppe III (Ringerlösung als Infusion in einer Gesamtmenge von 28.8 ml in 24 h; Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

Tier-	Blutabnahmezeiten (t)				Delta (△)		
Nr.	0 h	2 h	6 h	24 h	2-0	6-0	24-0
47	319.6	387.2	406.4	159.6	67.6	86.8	-160.0
52	273.6	402.6	- *	- *	129.0	-	-
54	375.0	- +	- +	- +	-	-	-
56	254.6	802.0	738.2	314.6	547.4	483.6	60.0
57	214.4	382.4	387.2	154.0	168.0	172.8	-60.4
63	501.4	432.0	514.0	113.2	-69.4	12.6	-388.2
65	315.8	789.6	- *	- *	473.8	-	-
69	253.8	422.2	930.6	259.8	168.4	676.8	5.99
73	419.8	402.4	702.6	- +	-17.4	282.8	-
91	381.2	1043.8	1595.2	- *	662.6	1214.0	-
95	601.8	2055.8	- *	- *	1454.0	-	-
104	461.4	1234.0	- *	- *	772.6	-	-
105	294.0	- *	- *	- *	-	-	-
107	440.2	448.6	1516.4	- *	8.4	1076.2	-
109	274.6	524.0	817.6	168.2	249.4	543.0	-106.4
110	202.4	- *	- *	- *	-	-	-
123	231.0	1372.0	- *	- *	1141.0	-	-
124	384.0	- *	- *	- *	-	-	-
125	469.0	837.8	- *	- *	368.8	-	-
145	359.0	- *	- *	- *	-	-	-
146	400.4	1641.0	- *	- *	1240.6	-	-
152	269.6	512.6	857.0	235.8	243.0	587.4	-33.8
153	372.4	437.0	609.2	288.8	64.6	236.8	-83.6
157	216.4	426.8	664.8	138.2	210.4	448.4	-78.2
N	24	19	12	9	19	12	9
M	345.23	765.99	811.60	203.58	414.88	485.10	-93.84
SD	103.21	490.53	386.09	72.35	449.28	371.07	127.42
SEM	21.06	112.53	111.45	24.12	103.07	107.12	42.47
VK(%)	29.90	64.04	47.57	35.54	108.30	76.49	-

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Mittelwerte der Standardabweichungen) sowie VK(%) (Variationskoeffizient) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

△ Differenz der jeweiligen Werte bei 2, 6 und 24 h gegenüber dem Nullwert

\+ Versuch abgebrochen bzw. keine verwertbare Probe zu gewinnen (vgl. IV, 3.2)

* Tier gestorben

Tab. 16: Aminosäurekonzentrationen im Serum (µmol/l) der Versuchsgruppe III (Ringerlösung als Infusion in einer Gesamtmenge von 28.8 ml in 24 h; Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

	Blutabnahmezeiten (t)							
	0 h		2 h		6 h		24 h	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Val	183.8	43.7	207.5	103.1	164.6	62.8	140.6	38.8
Thr	103.6	46.4	112.6	78.1	124.2	76.1	83.3	30.7
Ile	76.3	14.7	91.0	49.1	66.6	23.4	52.6	17.4
Pro	298.3	74.0	292.6	156.8	285.6	93.7	139.9	36.6
Leu	108.9	33.3	148.6	86.4	124.6	42.6	106.9	19.8
Ser	280.4	78.3	239.1	109.0	249.0	91.6	200.2	85.8
Hyp	38.0	18.8	34.4	20.6	42.1	18.8	21.3	8.6
Asp	83.2	18.8	79.5	49.5	73.0	41.4	50.8	8.3
Met	37.3	14.8	38.2	18.3	34.5	14.7	18.9	8.6
Phe	53.2	9.7	91.4	82.4	61.0	14.0	55.9	8.4
Glu	290.3	64.5	294.7	143.1	337.6	163.1	249.3	55.0
Tyr	74.5	14.5	93.5	44.8	122.8	43.8	64.7	12.4
Orn	100.7	39.5	139.5	155.6	125.1	94.5	169.8	273.7
Lys	197.4	48.3	224.0	145.8	193.6	90.8	108.6	27.0
Gly	1578.1	440.7	1192.7	487.0	998.3	427.9	976.2	246.4
N	24		19		12		9	

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert) sowie SD (Standardabweichung) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 17: Serumeiweiß-Elektrophorese (g/100 ml) der Versuchsgruppe III (Ringerlösung als Infusion in einer Gesamtmenge von 28.8 ml in 24 h; Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

	Blutabnahmezeiten (t)											
	0 h			2 h			6 h			24 h		
	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD
Albumin	7	3.78	0.29	7	3.61	0.63	5	3.23	0.70	4	3.11	0.60
α 1-Globulin	7	0.33	0.08	7	0.35	0.10	5	0.30	0.08	4	0.34	0.05
α 2-Globulin	7	0.28	0.06	7	0.30	0.11	5	0.28	0.06	4	0.31	0.07
β-Globulin	7	0.60	0.11	7	0.56	0.18	5	0.52	0.18	4	0.50	0.09
γ-Globulin	7	0.68	0.21	7	0.65	0.19	5	0.58	0.23	4	0.49	0.16
Gesamteiweiß	7	5.66	0.45	7	5.47	0.90	5	4.90	0.90	4	4.48	0.76

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert) sowie SD (Standardabweichung zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 18: Andere Laborparameter (Hk, freies Hb, BZ) der Versuchsgruppe III (Ringerlösung als Infusion in einer Gesamtmenge von 28.8 ml in 24 h; Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

Hämatokrit (%)

t	N	M	SD
0 h	20	38.8	3.5
2 h	18	34.5	4.3
6 h	12	30.2	4.7
24 h	10	27.0	5.6

freies Hämoglobin im Serum (mg/100 ml)

t	N	M	SD
0 h	24	34.0	14.7
2 h	19	52.4	24.7
6 h	12	42.1	29.1
24 h	10	101.5	103.6

Blutzucker (mg%)

t	N	M	SD
0 h	5	100.0	16.5
2 h	4	207.0	99.3
6 h	3	108.7	11.2
24 h	2	77.0	7.1

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert) sowie SD (Standardabweichung) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 19: Alaninkonzentration im Serum (µmol/l) der Versuchsgruppe IV (Gabexat-mesilat (FOY) als Infusion in einer Dosierung von 14 µg/kg x min).

Tier-Nr.	Blutabnahmezeiten (t) 0 h	2 h	6 h	24 h	Delta (Δ) 2-0	6-0	24-0
64	324.8	357.4	216.6	171.4	32.6	-108.2	-153.4
66	383.6	290.4	252.4	292.0	-93.2	-131.2	-91.6
78	293.2	221.2	244.8	257.6	-72.0	-48.4	-35.6
79	569.4	283.0	282.8	210.8	-286.4	-286.6	-358.6
80	251.2	182.4	178.2	161.0	-68.8	-73.0	-90.2
82	353.2	157.6	141.8	134.8	-195.6	-211.4	-218.4
84	450.4	193.6	195.8	195.6	-256.8	-254.6	-254.8
90	382.6	286.0	284.4	189.2	-96.6	-98.2	-193.4
92	296.2	311.0	235.6	212.2	14.8	-60.6	-84.0
97	259.2	195.0	205.4	184.8	-64.2	-53.8	-74.4
114	616.6	427.6	394.0	337.4	-189.0	-222.6	-279.2
115	152.6	186.6	145.6	173.8	34.0	-7.0	21.2
119	535.8	349.4	352.6	206.6	-186.4	-183.2	-329.2
121	314.0	184.2	145.0	- +	-129.8	-169.0	-
122	425.4	211.6	212.2	120.4	-213.8	-213.2	-305.0
N	15	15	15	14	15	15	14
M	373.88	255.80	232.48	203.4	-118.08	-141.40	-174.75
SD	127.66	80.24	73.39	58.69	101.63	85.23	119.22
SEM	32.96	20.72	18.95	15.68	26.24	22.00	31.86
VK(%)	34.14	31.37	31.57	28.85	-	-	-

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Mittelwerte der Standardabweichungen) sowie VK(%) (Variationskoeffizient) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Δ Differenz der jeweiligen Werte bei 2, 6 und 24 h gegenüber dem Nullwert

\+ Versuch abgebrochen bzw. keine verwertbare Probe zu gewinnen (z.B. aus technischen Gründen vgl. IV, 3.2)

Tab. 20: Aminosäurekonzentrationen im Serum (µmol/l) der Versuchsgruppe IV (Gabexat-mesilat (FOY) als Infusion in einer Dosierung von 14 µg/kg x min).

	Blutabnahmezeiten (t)							
	0 h		2 h		6 h		24 h	
AS	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Val	216.6	48.2	201.6	55.1	184.1	63.6	177.1	50.1
Thr	120.1	34.6	99.3	39.4	90.7	43.4	86.7	32.5
Ile	89.4	23.2	91.4	29.1	82.1	27.5	76.9	22.1
Pro	304.0	99.9	220.2	49.1	167.7	41.6	169.4	38.5
Leu	126.2	33.0	135.7	45.9	125.1	43.7	132.5	43.9
Ser	247.0	71.6	215.5	56.4	207.1	60.4	189.3	43.9
Hyp	39.2	12.7	37.3	11.4	32.3	11.3	34.6	13.1
Asp	97.7	32.7	71.7	14.8	64.6	14.9	62.8	12.7
Met	38.9	14.2	30.9	7.5	25.1	8.9	26.4	7.5
Phe	59.6	11.3	60.5	12.4	57.3	11.6	53.6	7.2
Glu	302.8	86.8	271.8	33.0	264.3	42.4	290.0	58.7
Tyr	73.7	24.3	53.6	9.7	51.4	9.0	49.9	10.2
Orn	91.4	26.7	78.9	20.1	75.2	26.3	75.2	20.7
Lys	194.8	37.6	160.0	35.4	148.7	41.0	172.8	51.2
Gly	1393.4	426.1	1154.6	282.4	961.9	324.9	1015.2	267.4
N	15		15		15		14	

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert) sowie SD (Standardabweichung) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 21: Serumeiweiß-Elektrophorese (g/100 ml) der Versuchsgruppe IV (Gabexat-mesilat (FOY) als Infusion in einer Dosierung von 14 µg/kg x min).

	Blutabnahmezeiten (t)							
	0 h		2 h		6 h		24 h	
	N	M	N	M	N	M	N	M
Albumin	2	3.94	2	3.54	2	3.64	2	3.36
α 1-Globulin	2	0.35	2	0.32	2	0.29	2	0.37
α 2-Globulin	2	0.26	2	0.26	2	0.23	2	0.37
β-Globulin	2	0.66	2	0.56	2	0.55	2	0.63
γ-Globulin	2	0.54	2	0.46	2	0.44	2	0.54
Gesamteiweiß	2	5.75	2	5.1	2	5.15	2	5.25

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere) und M (Mittelwert) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 22: Andere Laborparameter (Hk, freies Hb) der Versuchsgruppe IV (Gabexat-mesilat (FOY) als Infusion in einer Dosierung von 14 µg/kg x min).

Hämatokrit (%)

t	N	M	SD
0 h	15	35.2	3.3
2 h	15	34.5	3.7
6 h	15	33.3	3.6
24 h	14	31.6	3.7

freies Hämoglobin im Serum (mg/100 ml)

t	N	M	SD
0 h	15	39.9	16.0
2 h	15	48.2	29.1
6 h	15	35.4	20.3
24 h	14	36.6	25.3

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert) sowie SD (Standardabweichung) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 23: Alaninkonzentration (µmol/l) im Serum der Versuchsgruppe V (Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

Tier-	Blutabnahmezeiten (t)				Delta (△)		
Nr.	0 h	2 h	6 h	24 h	2-0	6-0	24-0
6	312.8	554.2	767.6	299.4	241.4	454.8	-13.4
8	378.8	- *	- *	- *	-	-	-
14	489.2	341.2	377.0	144.0	-148.0	-112.2	-345.2
15	566.6	767.8	2482.0	- *	201.2	1915.4	-
16	556.8	758.0	1880.0	- *	201.2	1323.2	-
23	303.6	407.8	530.0	200.6	104.2	226.4	-103.0
25	728.0	1176.8	1255.2	534.4	448.8	527.2	-193.6
34	319.2	839.0	779.8	311.8	519.8	460.6	-7.4
41	377.4	- +	- +	- +	-	-	-
43	584.0	1659.6	- *	- *	1075.6	-	-
46	563.6	756.0	1165.0	295.0	192.4	601.4	-268.6
50	370.4	1607.8	- *	- *	1237.4	-	-
51	238.2	504.8	586.0	224.6	266.6	347.8	-13.6
59	380.2	422.6	757.8	465.8	42.4	377.6	85.6
61	214.0	308.0	2025.8	- *	94.0	1811.8	-
88	223.4	567.0	489.2	229.0	343.6	265.8	5.6
94	376.0	722.2	838.4	184.6	346.2	462.4	-191.4
N	17	15	13	10	15	13	10
M	410.72	759.52	1071.83	288.92	344.45	666.32	-104.50
SD	146.79	420.18	663.12	124.55	369.22	619.19	139.28
SEM	35.60	108.49	183.91	39.38	95.33	171.73	44.04
VK(%)	35.74	55.32	61.86	43.11	107.19	92.92	-

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Mittelwerte der Standardabweichungen) sowie VK(%) (Variationskoeffizient) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

△ Differenz der jeweiligen Werte bei 2, 6 und 24 h gegenüber dem Nullwert
\+ Versuch abgebrochen bzw. keine verwertbare Probe zu gewinnen (z.B. aus technischen Gründen vgl. IV, 3.2)
* Tier gestorben

Tab. 24: Aminosäurekonzentration (µmol/l) im Serum der Versuchsgruppe V (Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

	Blutabnahmezeiten (t)							
	0 h		2 h		6 h		24 h	
AS	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Val	163.8	20.8	183.1	49.5	147.0	68.9	136.3	42.5
Thr	79.8	20.4	82.5	28.6	126.5	75.1	85.6	25.5
Ile	72.6	10.8	83.8	28.0	61.7	27.8	55.4	14.7
Pro	363.4	97.2	306.5	123.1	373.8	203.1	159.1	66.0
Leu	104.0	19.6	148.3	47.7	114.9	76.9	111.2	31.7
Ser	302.8	78.4	256.0	126.9	241.5	101.6	211.1	72.9
Hyp	41.6	19.2	27.7	11.3	44.2	28.8	23.7	8.8
Asp	103.2	30.8	86.9	55.4	76.2	32.8	65.8	20.9
Met	38.8	11.4	45.6	16.3	44.2	17.8	27.5	13.1
Phe	54.8	14.0	71.4	18.1	70.2	19.1	70.9	17.7
Glu	335.8	110.2	350.2	203.3	348.6	136.7	300.3	96.5
Tyr	75.0	14.6	96.1	21.0	128.8	41.4	65.3	15.8
Orn	100.4	31.4	114.2	57.1	136.4	100.4	84.6	20.5
Lys	176.2	40.8	215.7	77.0	197.1	126.8	126.3	33.6
Gly	1767.0	471.8	1174.2	522.0	1204.6	475.0	1025.2	247.4
N	17		15		13		10	

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert) sowie SD (Standardabweichung) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 25: Serumeiweiß-Elektrophorese (g/100 ml) der Versuchsgruppe V (Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

	Blutabnahmezeiten (t)							
	0 h		2 h		6 h		24 h	
	N	M	N	M	N	M	N	M
Albumin	2	4.00	2	4.15	2	3.74	2	3.20
α 1-Globulin	2	0.37	2	0.41	2	0.30	2	0.42
α 2-Globulin	2	0.19	2	0.36	2	0.26	2	0.23
β-Globulin	2	0.60	2	0.62	2	0.56	2	0.80
γ-Globulin	2	0.90	2	1.07	2	0.89	2	0.81
Gesamteiweiß	2	6.05	2	6.60	2	5.75	2	5.45

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere) und M (Mittelwert) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 26: Andere Laborparameter (Hk, freies Hb) der Versuchsgruppe V (Endotoxin intravenös (50 µg/kg KG)).

Hämatokrit (%)

t	N	M	SD
0 h	15	34.1	3.9
2 h	12	34.0	4.7
6 h	12	30.8	5.8
24 h	10	27.0	4.0

freies Hämoglobin im Serum (mg/100 ml)

t	N	M	SD
0 h	11	36.1	14.1
2 h	9	49.5	37.5
6 h	7	40.6	18.1
24 h	6	76.1	87.1

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert) sowie SD (Standardabweichung) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 27: Alaninkonzentration im Serum (µmol/l) der Versuchsgruppe VI (Ringerlösung als Infusion in einer Gesamtmenge von 28.8 ml in 24 h).

Tier-	Blutabnahmezeiten (t)				Delta (Δ)		
Nr.	0 h	2 h	6 h	24 h	2-0	6-0	24-0
60	414.2	208.4	260.8	242.6	-205.8	-153.4	-171.6
68	297.4	282.2	260.6	252.8	-15.2	-36.8	-44.6
72	1188.0	231.2	234.6	201.4	-956.8	-953.4	-986.6
76	409.2	262.6	212.6	- +	-146.6	-196.6	-
77	337.4	292.8	278.6	218.2	-44.6	-58.8	-119.2
83	334.4	301.4	174.8	149.6	-33.0	-159.6	-184.8
86	294.0	178.6	165.0	203.4	-115.4	-129.0	-90.6
87	362.6	179.8	139.0	176.6	-182.8	-223.6	-186.0
98	358.4	217.4	189.2	171.4	-141.0	-169.2	-187.0
99	402.0	373.2	337.4	301.2	-28.8	-64.6	-100.8
101	544.0	250.2	223.6	272.4	-293.8	-320.4	-271.6
102	434.6	200.8	198.4	224.6	-233.8	-236.2	-210.0
106	468.8	660.0	386.2	298.4	191.2	-82.6	-170.4
111	298.2	182.6	236.8	285.8	-115.4	-61.4	-12.4
112	212.8	245.2	228.4	164.6	32.4	15.6	-48.2
120	314.2	- +	- +	- +	-	-	-
N	16	15	15	14	15	15	14
M	416.88	271.10	235.06	225.92	-152.62	-188.66	-198.84
SD	220.48	120.23	64.60	51.01	252.49	229.32	238.09
SEM	55.12	31.04	16.67	13.63	65.19	59.21	63.63
VK(%)	52.88	44.35	27.48	22.57	-	-	-

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Mittelwerte der Standardabweichungen) sowie VK(%) (Variationskoeffizient) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Δ Differenz der jeweiligen Werte bei 2, 6 und 24 h gegenüber dem Nullwert

\+ Versuch abgebrochen bzw. keine verwertbare Probe zu gewinnen (z.B. aus technischen Gründen vgl. IV, 3.2)

Tab. 28: Aminosäurekonzentrationen im Serum (µmol/l) der Versuchsgruppe VI (Ringerlösung als Infusion in einer Gesamtmenge von 28.8 ml in 24 h).

	Blutabnahmezeiten (t)							
	0 h		2 h		6 h		24 h	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Val	185.8	42.1	188.9	40.3	167.8	44.8	186.2	44.0
Thr	105.9	31.8	92.1	31.7	79.3	28.6	94.8	24.4
Ile	79.5	18.5	84.7	18.4	72.2	15.1	85.8	15.8
Pro	305.3	110.3	230.3	53.3	178.6	32.8	184.4	37.1
Leu	116.0	32.8	124.0	40.1	119.6	27.4	133.7	29.4
Ser	276.7	78.3	249.4	71.9	207.1	55.7	207.6	37.3
Hyp	39.2	17.0	43.8	23.8	32.4	14.9	38.1	23.6
Asp	86.0	24.7	71.1	15.5	57.2	9.9	66.0	11.5
Met	41.3	11.1	33.6	8.9	26.7	7.6	28.7	10.5
Phe	57.6	8.6	57.9	10.4	56.8	7.6	54.7	10.2
Glu	288.8	79.7	274.2	47.4	205.9	81.8	267.2	121.5
Tyr	77.4	25.3	56.8	12.7	48.0	11.9	51.3	9.1
Orn	90.2	31.1	79.7	23.2	70.9	17.7	76.3	18.1
Lys	197.2	47.6	175.9	34.4	149.2	23.2	193.1	26.6
Gly	1558.6	472.3	1264.8	361.2	1151.5	337.9	1099.7	311.0
N	16		15		15		14	

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert) sowie SD (Standardabweichung) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 29: Serumeiweiß-Elektrophorese (g/100 ml) der Versuchsgruppe VI (Ringerlösung als Infusion in einer Gesamtmenge von 28.8 ml in 24 h).

	Blutabnahmezeiten (t)							
	0 h		2 h		6 h		24 h	
	N	M	N	M	N	M	N	M
Albumin	2	3.64	2	3.46	2	3.44	2	3.42
α 1-Globulin	2	0.35	2	0.31	2	0.33	2	0.35
α 2-Globulin	2	0.30	2	0.26	2	0.31	2	0.32
β-Globulin	2	0.61	2	0.58	2	0.59	2	0.75
γ-Globulin	2	0.44	2	0.38	2	0.39	2	0.42
Gesamteiweiß	2	5.35	2	5.00	2	5.05	2	5.25

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere) und M (Mittelwert) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 30: Andere Laborparameter (Hk, freies Hb) der Versuchsgruppe VI (Ringerlösung als Infusion in einer Gesamtmenge von 28.8 ml in 24 h).

Hämatokrit (%)

t	N	M	SD
0 h	16	35.5	2.8
2 h	15	34.8	2.8
6 h	15	33.4	2.8
24 h	14	33.0	3.1

freies Hämoglobin im Serum (mg/100 ml)

t	N	M	SD
0 h	16	33.1	11.3
2 h	15	29.7	9.2
6 h	15	31.0	15.3
24 h	14	30.5	12.6

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert) sowie SD (Standardabweichung) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 31: Alaninkonzentration im Serum (µmol/l) der Versuchsgruppe VII (nur Blutentnahmen).

Tier-	Blutabnahmezeiten (t)				Delta (△)		
Nr.	0 h	2 h	6 h	24 h	2-0	6-0	24-0
2	448.0	441.8	437.8	290.2	-6.2	-10.2	-157.8
7	344.4	212.0	219.4	295.6	-132.4	-125.0	-48.8
11	337.4	286.6	- +	- +	-50.8	-	-
24	199.6	419.6	293.8	237.0	220.0	94.2	37.4
30	439.4	326.8	329.0	242.6	-112.6	-110.4	-196.8
36	287.2	258.2	261.4	337.2	-29.0	-25.8	50.0
38	318.4	213.0	151.0	197.6	-105.4	-167.4	-120.8
48	497.0	395.4	333.6	- +	-101.6	-163.4	-
49	539.6	398.8	444.4	370.8	-140.8	-95.2	-168.8
62	375.0	260.0	230.2	107.6	-115.0	-144.8	-267.4
67	412.0	247.6	163.2	274.6	-164.4	-248.8	-137.4
74	399.4	225.6	385.8	304.6	-173.8	-13.6	-94.8
75	364.4	345.6	335.4	274.8	-18.8	-29.0	-89.6
103	409.8	278.8	276.6	210.2	-131.0	-133.2	-199.6
108	216.6	181.0	153.6	230.4	-35.6	-63.0	13.8
116	355.6	199.4	161.0	196.6	-156.2	-194.6	-159.0
N	16	16	15	14	16	15	14
M	371.48	293.13	278.41	254.98	-78.35	-95.34	-109.97
SD	90.93	84.52	99.48	66.68	96.17	87.97	94.62
SEM	22.73	21.13	25.68	17.82	24.04	22.71	25.28
VK(%)	24.47	28.83	35.73	26.15	-	-	-

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Mittelwerte der Standardabweichungen sowie VK(%) (Variationskoeffizient) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

△ Differenz der jeweiligen Werte bei 2, 6 und 24 h gegenüber dem Nullwert

\+ Versuch abgebrochen bzw. keine verwertbare Proben zu gewinnen (z.B. aus technischen Gründen vgl. IV, 3.2)

Tab. 32: Aminosäurekonzentrationen im Serum (µmol/l) der Versuchsgruppe VII (nur Blutentnahmen).

	Blutabnahmezeiten (t)							
	0 h		2 h		6 h		24 h	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Val	178.4	48.6	183.4	63.2	163.6	47.8	192.7	56.9
Thr	103.1	42.6	90.4	45.8	75.5	35.9	96.5	43.9
Ile	72.3	17.5	78.4	24.4	68.4	20.7	82.0	22.9
Pro	333.0	116.6	271.6	84.4	205.0	49.9	177.0	45.8
Leu	117.2	29.9	126.7	40.2	117.9	32.8	126.2	42.8
Ser	257.4	98.5	234.8	51.6	203.0	43.7	225.1	62.9
Hyp	29.1	11.7	26.1	12.2	25.9	10.9	25.6	11.7
Asp	87.9	19.8	72.1	17.1	59.3	11.2	66.9	13.5
Met	43.0	11.9	38.5	9.3	29.5	8.4	36.6	10.9
Phe	59.1	8.3	61.9	12.8	57.7	9.9	59.5	13.7
Glu	304.5	70.5	301.2	84.5	280.5	54.3	312.0	60.9
Tyr	74.5	13.2	59.2	11.7	52.3	8.4	60.8	14.9
Orn	96.8	37.6	88.2	27.0	77.6	23.2	91.1	27.0
Lys	185.0	45.7	176.7	43.1	175.8	64.0	222.2	59.9
Gly	1233.4	437.4	1100.7	359.5	969.1	310.3	1030.1	298.0
N	16		16		16		15	

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert) sowie SD (Standardabweichung) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 33: Serumeiweiß-Elektrophorese (g/100 ml) der Versuchsgruppe VII (nur Blutentnahmen).

	Blutabnahmezeiten (t)							
	0 h		2 h		6 h		24 h	
	N	M	N	M	N	M	N	M
Albumin	2	3.85	2	3.73	2	3.67	2	3.60
α 1-Globulin	2	0.42	2	0.50	2	0.39	2	0.44
α 2-Globulin	2	0.31	2	0.30	2	0.31	2	0.42
β-Globulin	2	0.61	2	0.60	2	0.60	2	0.69
γ-Globulin	2	0.63	2	0.58	2	0.53	2	0.56
Gesamteiweiß	2	5.80	2	5.70	2	5.50	2	5.70

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere) und M (Mittelwert) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 34: Andere Laborparameter (Hk, freies Hb) der Versuchsgruppe VII (nur Blutentnahmen).

Hämatokrit (%)

t	N	M	SD
0 h	16	34.4	3.6
2 h	16	33.3	3.8
6 h	16	32.8	4.6
24 h	15	32.6	4.7

freies Hämoglobin im Serum (mg/100 ml)

t	N	M	SD
0 h	12	35.2	14.0
2 h	12	20.7	11.3
6 h	12	26.1	17.4
24 h	11	26.2	10.2

Angegeben werden N (Anzahl der Versuchstiere), M (Mittelwert) sowie SD (Standardabweichung) zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe), 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe).

Tab. 35: Übersicht über die Letalität der Tiere aus den Endotoxingruppen (I, II, III) sowie der Endotoxinkontrollgruppe (V) im Versuchsverlauf.

Versuchsgruppe	0 h			2 h			6 h			24 h			Gesamtletalität bis 24 h	
	N1	N2	N3	N1	N2	N3	N1	N2	N3	N1	N2	N3		
I	17	0	17	15	0	15	9	1	8	6	1	5	10	60 % *
II	25	0	25	17	1	16	12	1	11	10	0	10	13	50 % *
III	24	0	24	20	1	19	12	0	12	10	1	9	13	50 % *
V	18	1	17	16	1	15	13	0	13	10	0	10	7	40 % *

N1 = Anzahl der zum Kontrollzeitpunkt lebenden Tiere einschließlich der Tiere, von denen keine Daten erhebbar waren.
N2 = Anzahl der zum Kontrollzeitpunkt aus technischen Gründen ausgefallenen, aber lebenden Tiere (z.B. weil keine Blutabnahme möglich war).
N3 = Anzahl der zum Kontrollzeitpunkt lebenden Tiere, bei denen alle Daten erhebbar waren (N1 - N2).
Die Daten wurden erhoben zu den Zeitpunkten 0 (vor Endotoxingabe) sowie 2 h, 6 h und 24 h nach Endotoxingabe.

* Wegen der geringen Fallzahlen sind diese Prozentangaben ungenau

2. Graphiken

2.1 Einführung in die Graphiken

Im folgenden Abschnitt werden die Werte der freien Aminosäuren im Serum während des Versuchsverlaufes graphisch dargestellt. Dabei werden die Aminosäuren entsprechend der Reihenfolge geordnet, wie sie im Chromatogramm erscheinen. Es ergibt sich folgende Gliederung:

Abb. 11: Mittlere Konzentration c von ALANIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).
Abb. 12: Mittlere Konzentration c von VALIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).
Abb. 13: Mittlere Konzentration c von THREONIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).
Abb. 14: Mittlere Konzentration c von ISOLEUCIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).
Abb. 15: Mittlere Konzentration c von PROLIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).
Abb. 16: Mittlere Konzentration c von LEUCIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).
Abb. 17: Mittlere Konzentration c von SERIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).
Abb. 18: Mittlere Konzentration c von HYDROXYPROLIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).
Abb. 19: Mittlere Konzentration c von ASPARAGINSÄURE im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).
Abb. 20: Mittlere Konzentration c von METHIONIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).
Abb. 21: Mittlere Konzentration c von PHENYLALANIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).
Abb. 22: Mittlere Konzentration c von GLUTAMINSÄURE und GLUTAMIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).
Abb. 23: Mittlere Konzentration c von TYROSIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).

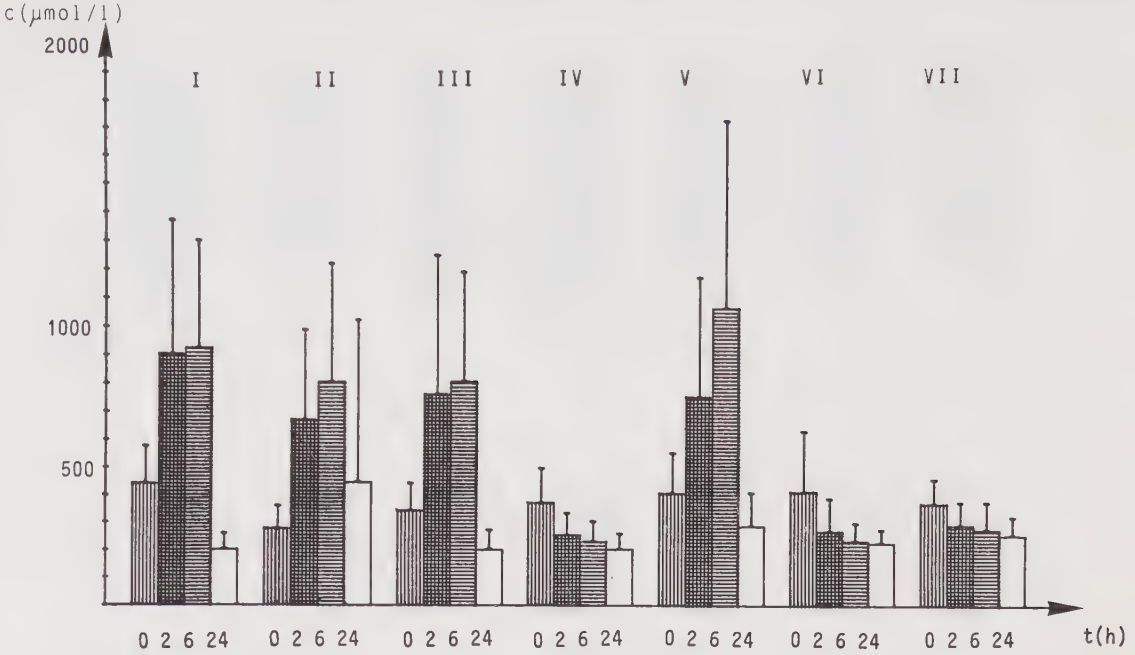
Abb. 24: Mittlere Konzentration c von ORNITHIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).
Abb. 25: Mittlere Konzentration c von LYSIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).
Abb. 26: Mittlere Konzentration c von GLYCIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).

Abb. 27 und 28 zeigen den graphischen Verlauf der Hämoglobin- und Hämatokritwerte im Versuchsverlauf:

Abb. 27: FREIES HÄMOGLOBIN im Serum der Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).
Abb. 28: HÄMATOKRIT bei den Gruppen I-VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).

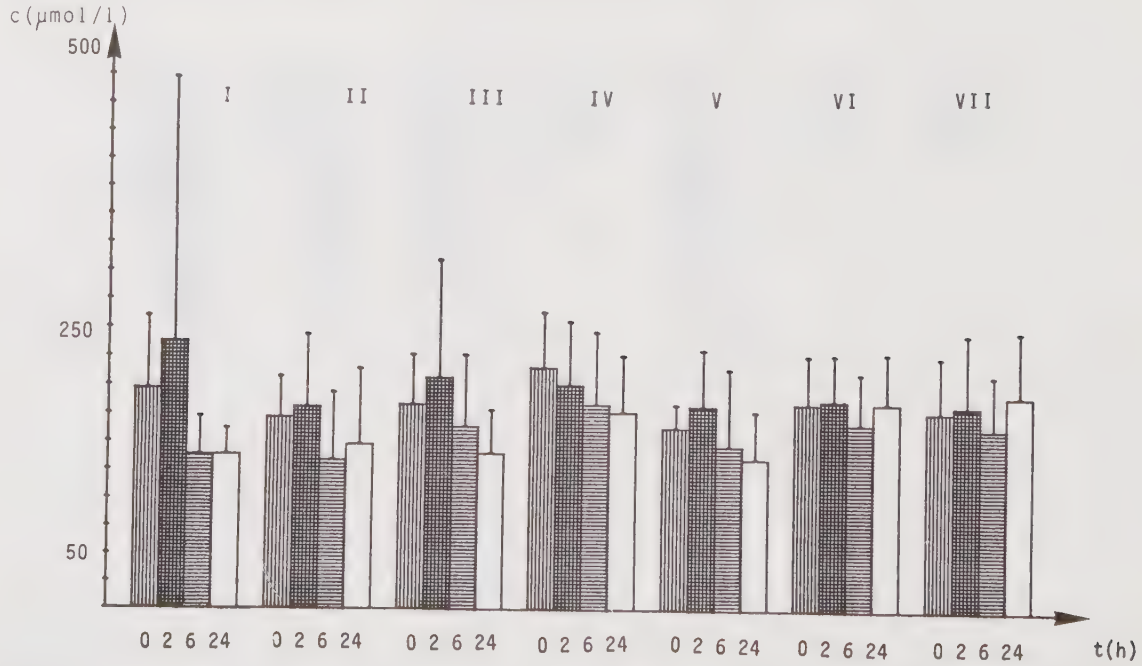
In den nun folgenden Graphiken werden die Werte des jeweiligen Parameters gruppenweise zu den Zeitpunkten 0, 2, 6 und 24 h in Form von Säulen dargestellt.
Dabei entspricht die Säulen h ö h e dem Mittelwert (M) der entsprechenden Gruppe zum jeweiligen Zeitpunkt. Darüber wurde jeweils die einfache Standardabweichung (+ SD) aufgetragen.
Die einzelne Graphik soll so eine schnelle Übersicht über die Entwicklung der Werte des jeweiligen Parameters im Versuchsverlauf bei allen Versuchsgruppen (I-VII) geben.

Abb. 11: Mittlere Konzentration c von A L A N I N im Serum der Gruppen I - VII
------- im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



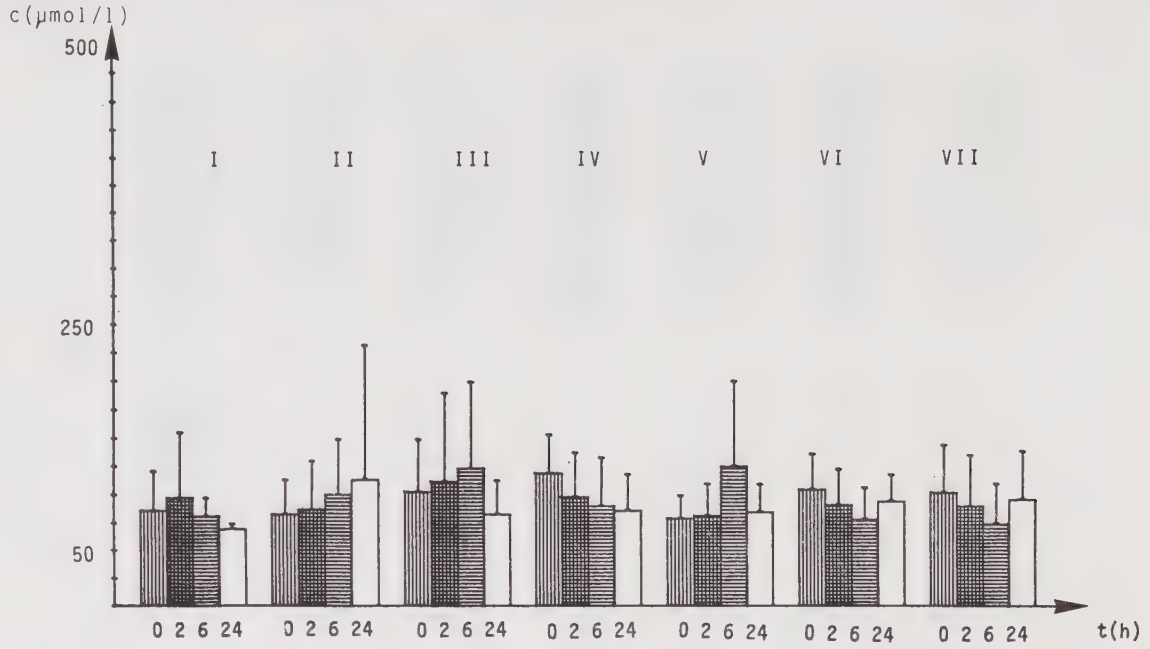
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenh ö h e dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 12: Mittlere Konzentration c von V A L I N im Serum der Gruppen I - VII
------- im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



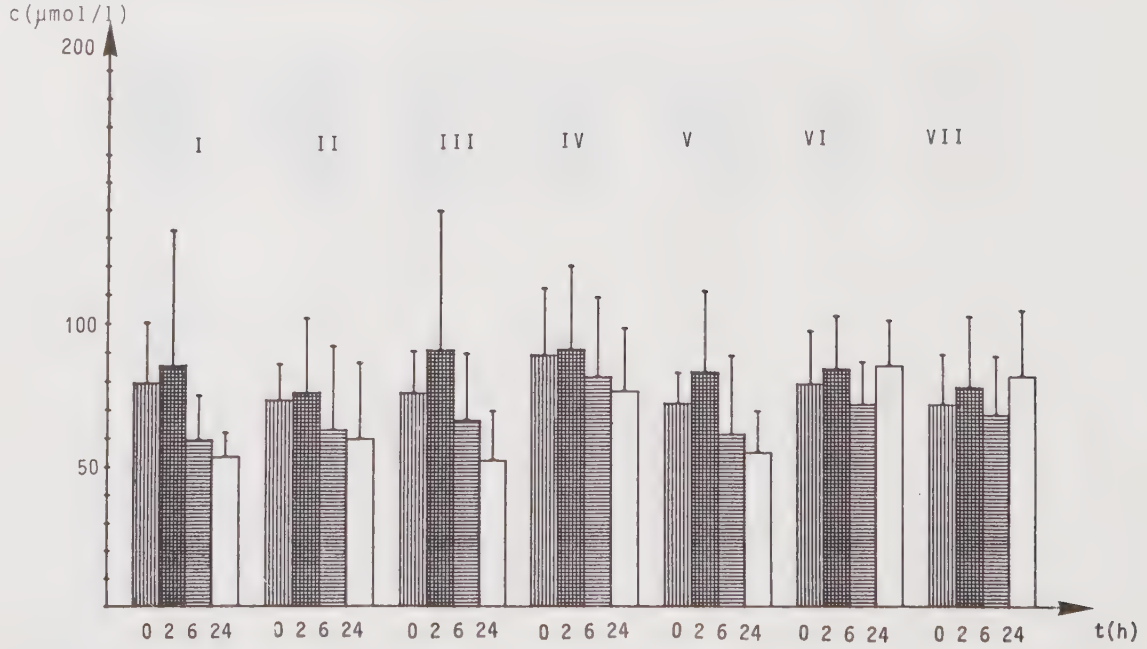
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenh ö h e dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 13: Mittlere Konzentration c von T H R E O N I N im Serum der Gruppen I bis VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



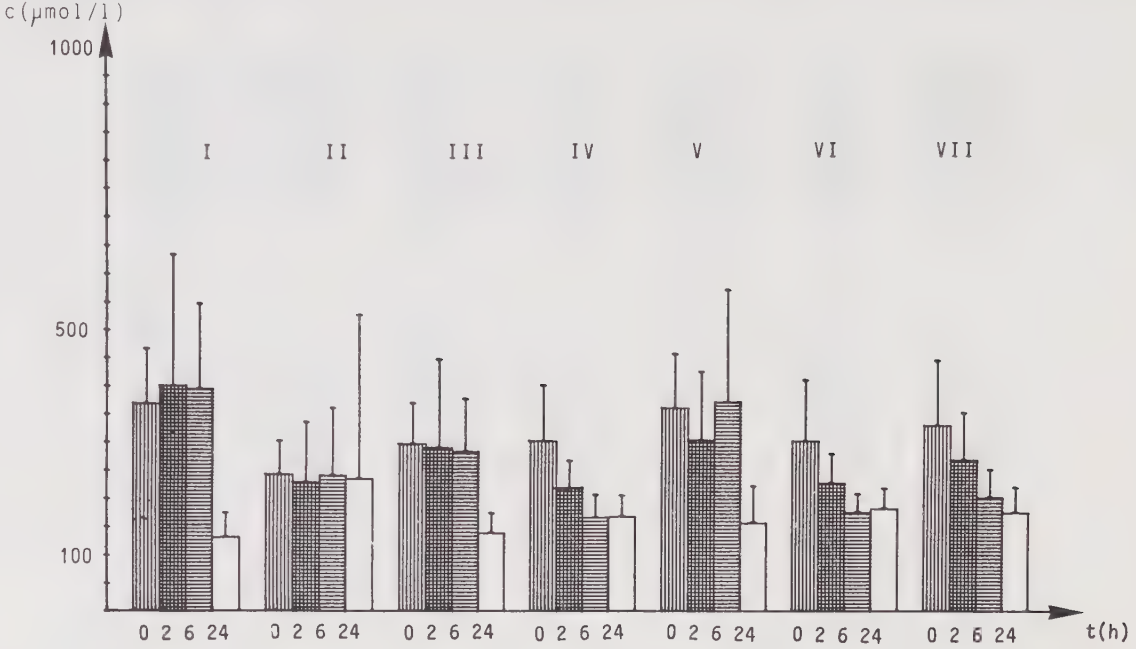
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenh ö h e dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 14: Mittlere Konzentration c von I S O L E U C I N im Serum der Gruppen
------- I - VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



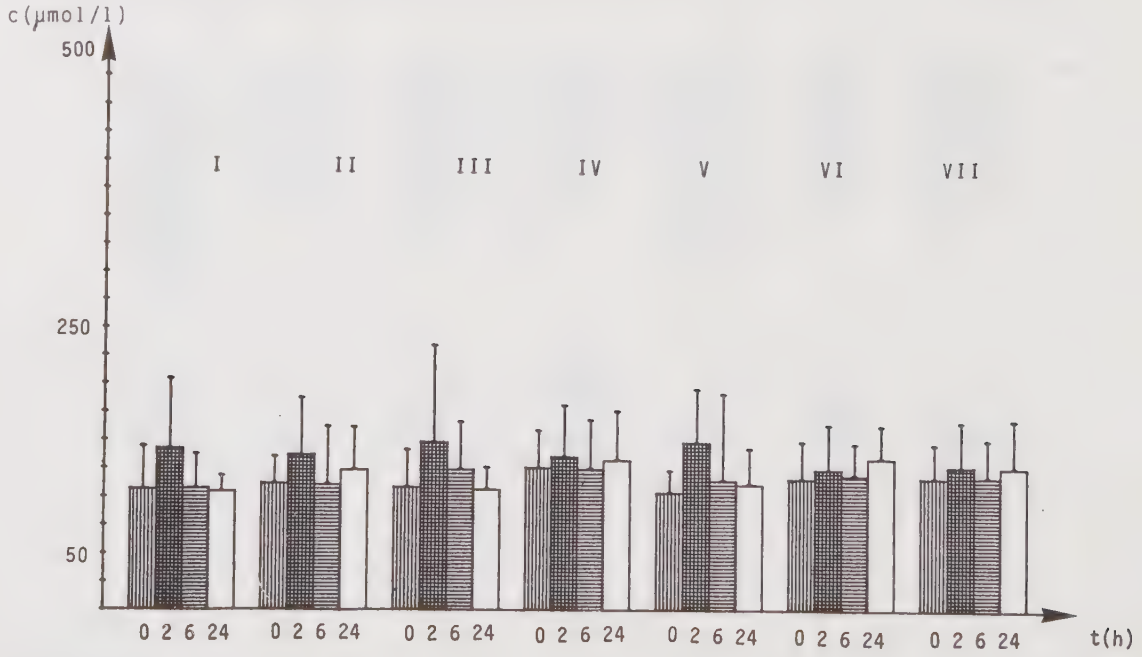
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenh ö h e dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 15: Mittlere Konzentration c von P R O L I N im Serum der Gruppen I - VII
-------- im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



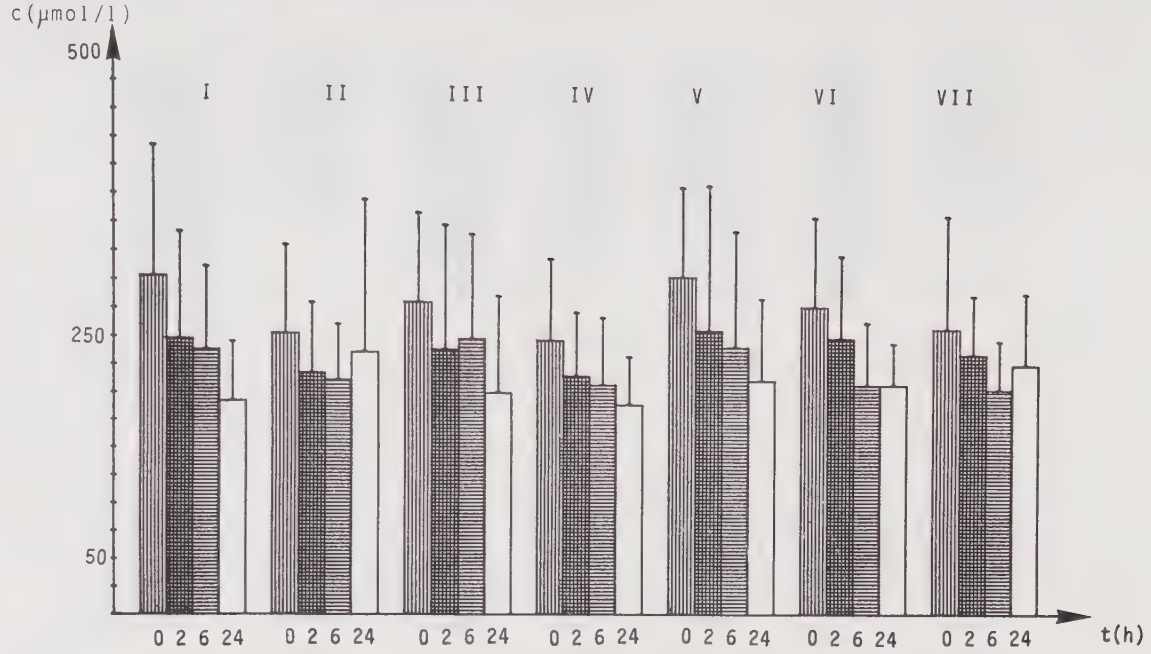
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenh ö h e dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 16: Mittlere Konzentration c von L E U C I N im Serum der Gruppen I - VII
------- im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



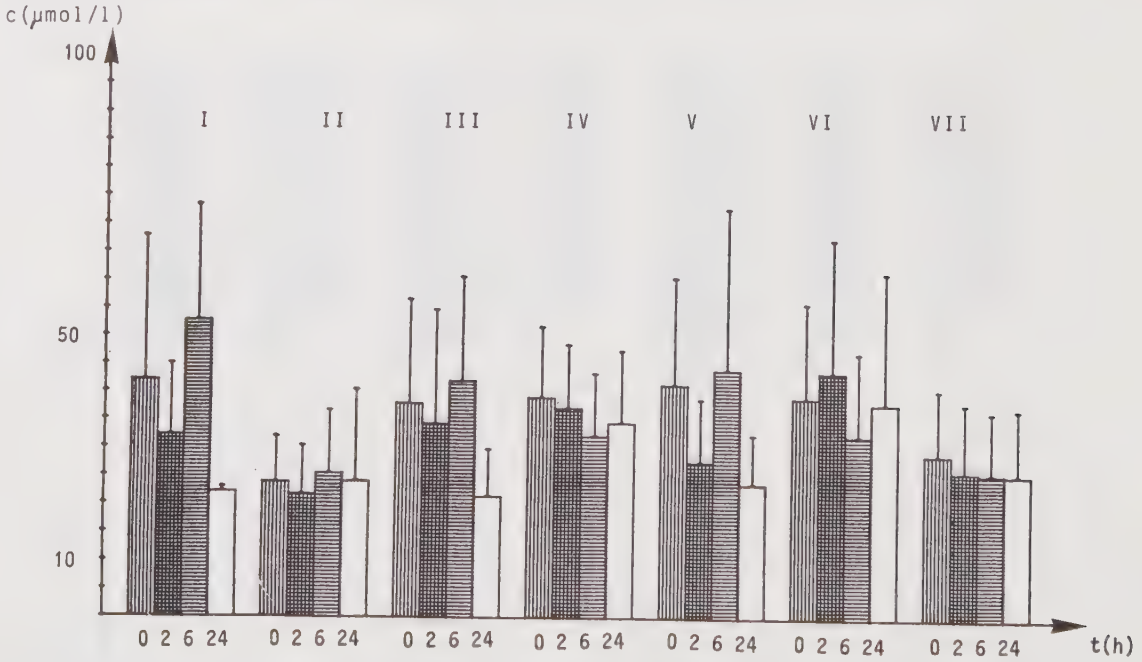
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenh ö h e dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 17: Mittlere Konzentration c von S E R I N im Serum der Gruppen I - VII
------- im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



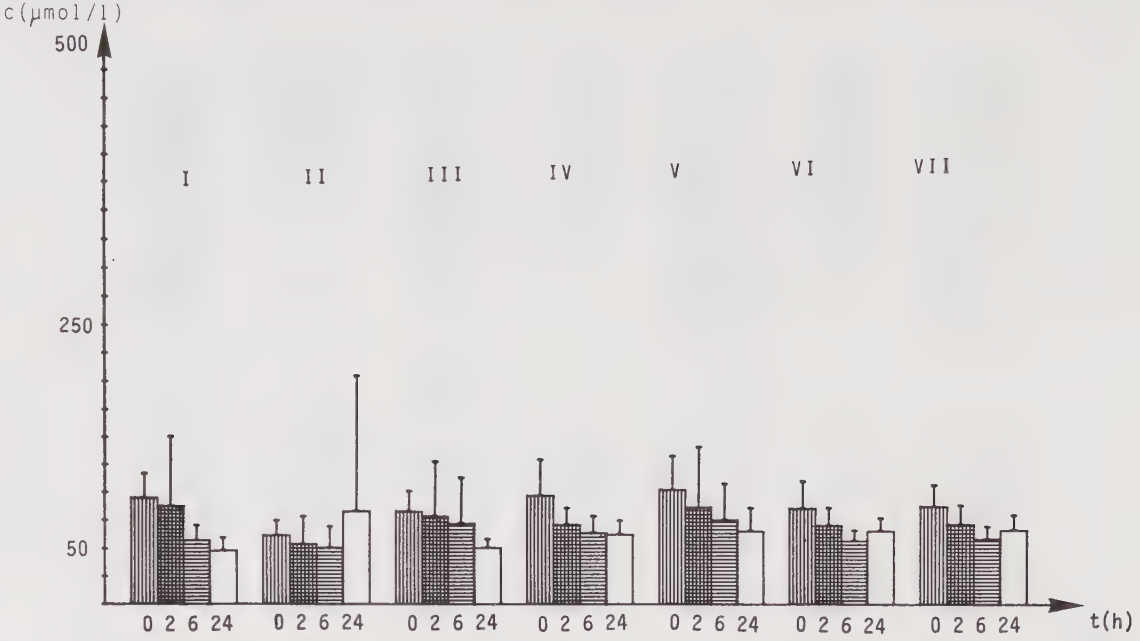
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenh ö h e dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 18: Mittlere Konzentration c von H Y D R O X Y P R O L I N im Serum der ------- Gruppen I - VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



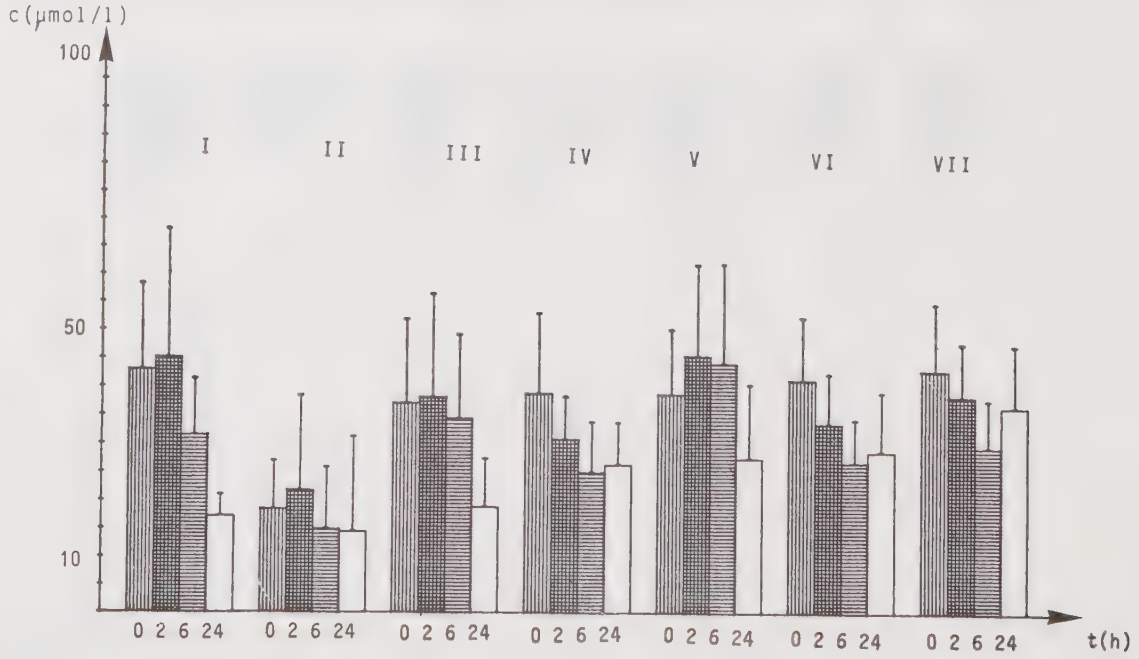
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenh ö h e dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 19: Mittlere Konzentration c von A S P A R A G I N S Ä U R E im Serum der ------- Gruppen I - VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



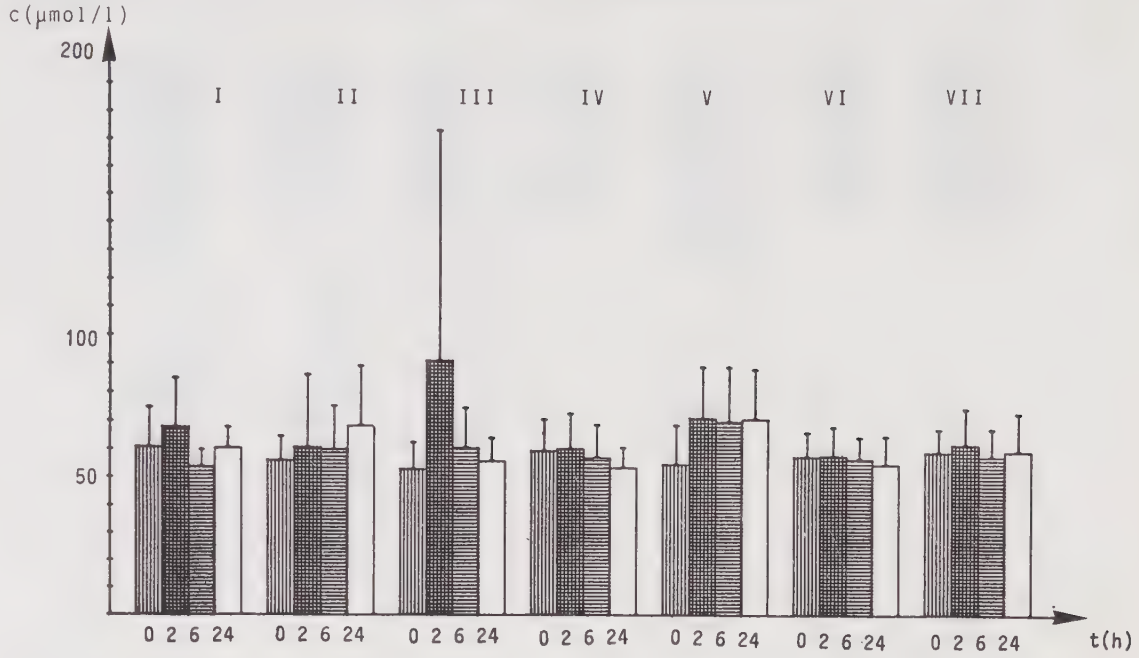
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenh ö h e dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 20: Mittlere Konzentration c von M E T H I O N I N im Serum der Gruppen I bis VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



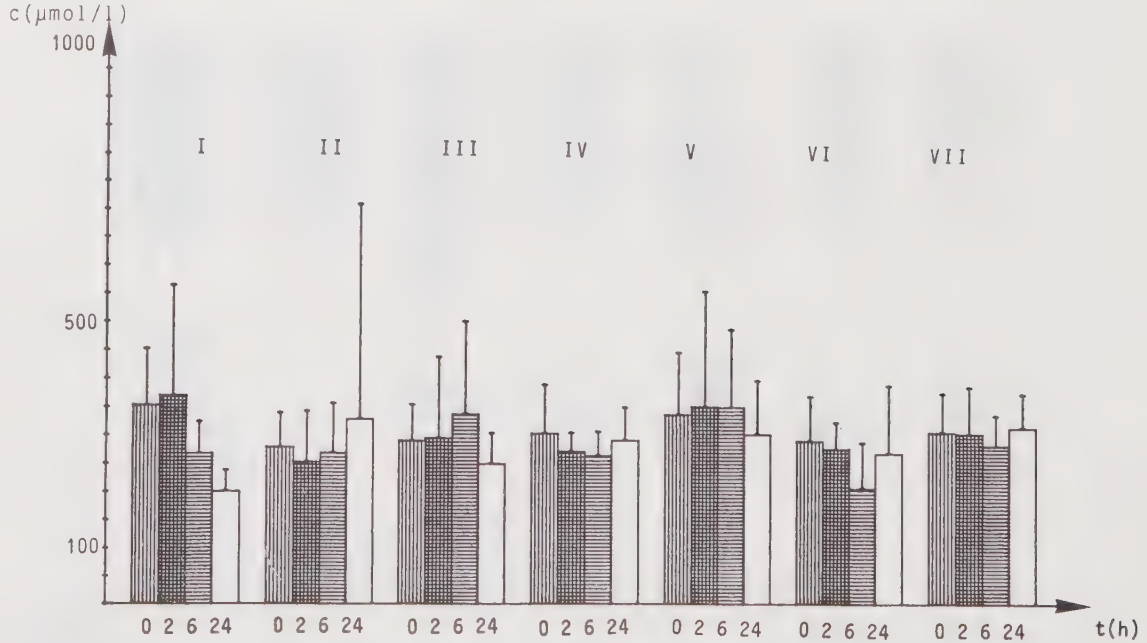
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenh ö h e dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 21: Mittlere Konzentration c von P H E N Y L A L A N I N im Serum der ------- Gruppen I - VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



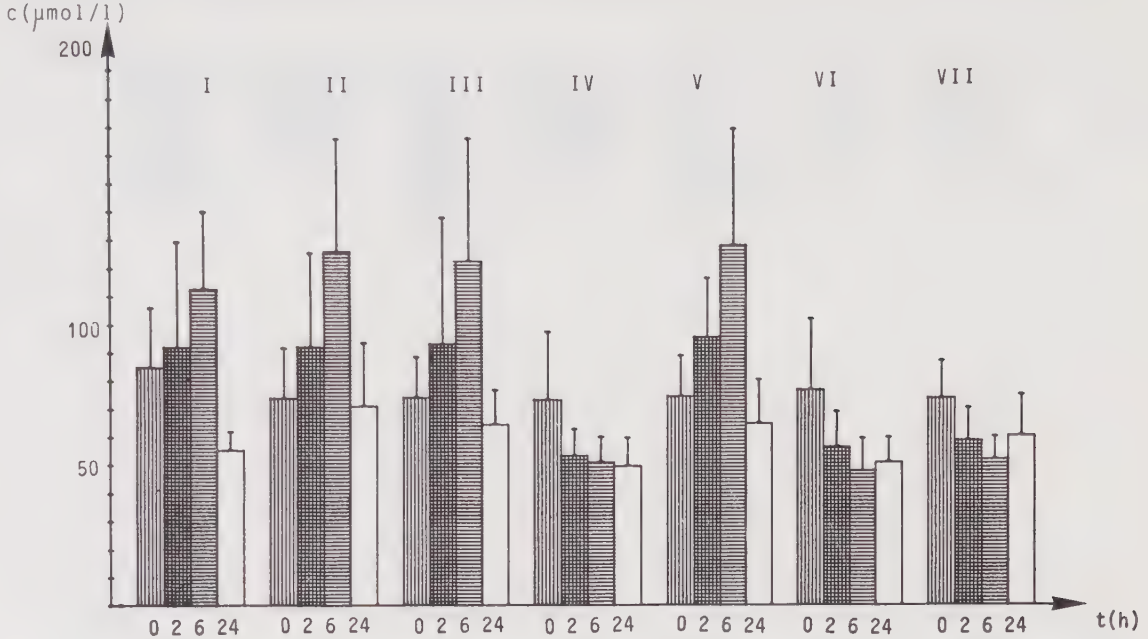
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenh ö h e dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 22: Mittlere Konzentration c von G L U T A M I N S Ä U R E und G L U -
------- T A M I N im Serum der Gruppen I - VII im Versuchsverlauf (0 bis 24 h-Wert).



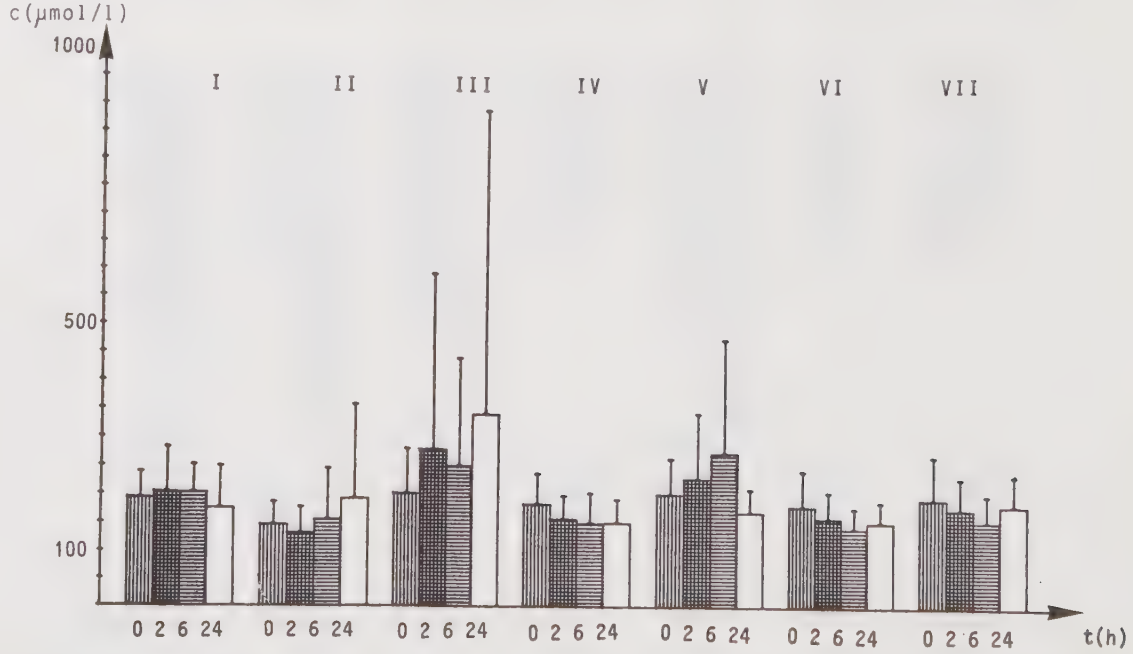
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenh ö h e dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 23: Mittlere Konzentration c von T Y R O S I N im Serum der Gruppen I bis VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



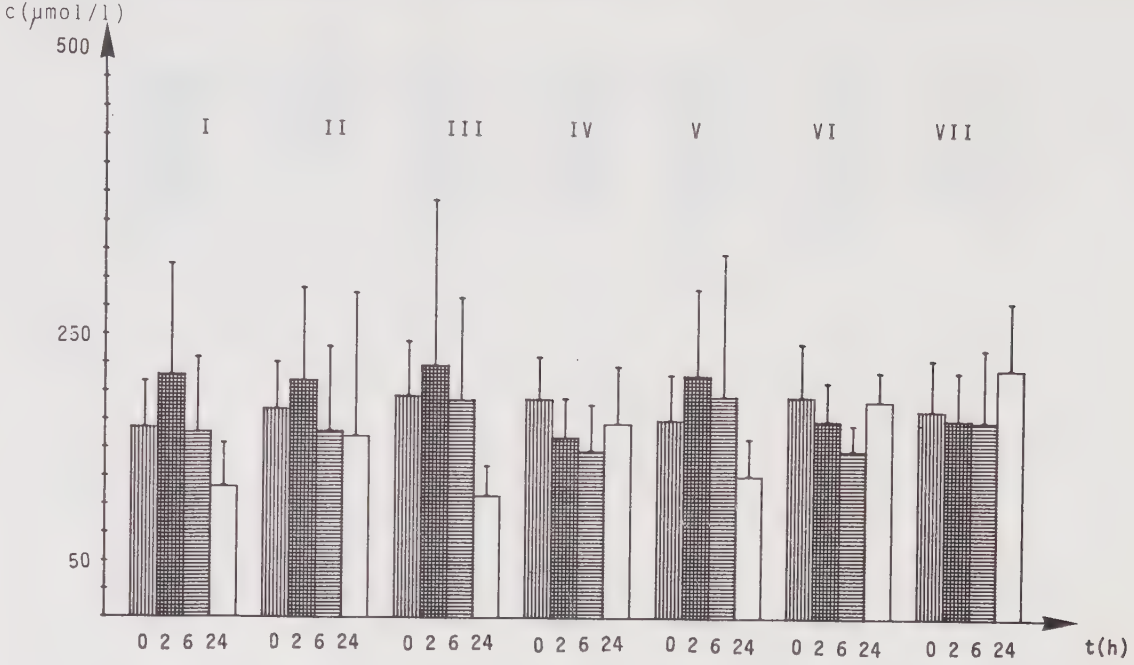
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenhöhe dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 24: Mittlere Konzentration c von O R N I T H I N im Serum der Gruppen I bis VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



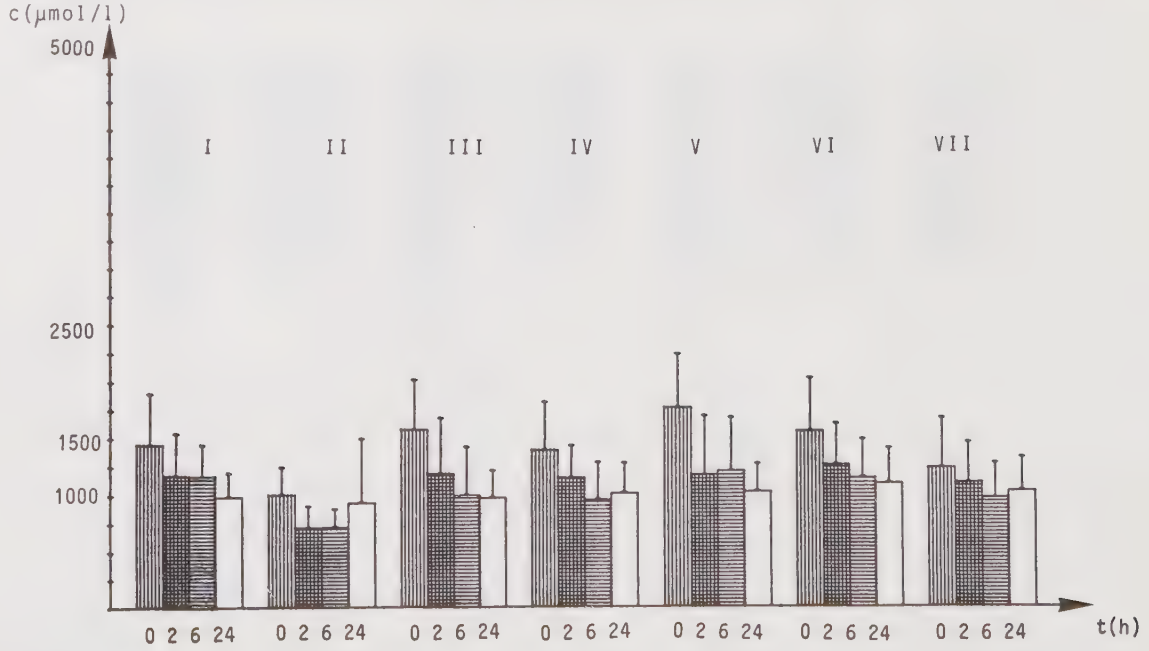
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenhöhe dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 25: Mittlere Konzentration c von L Y S I N im Serum der Gruppen I - VII
------- im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



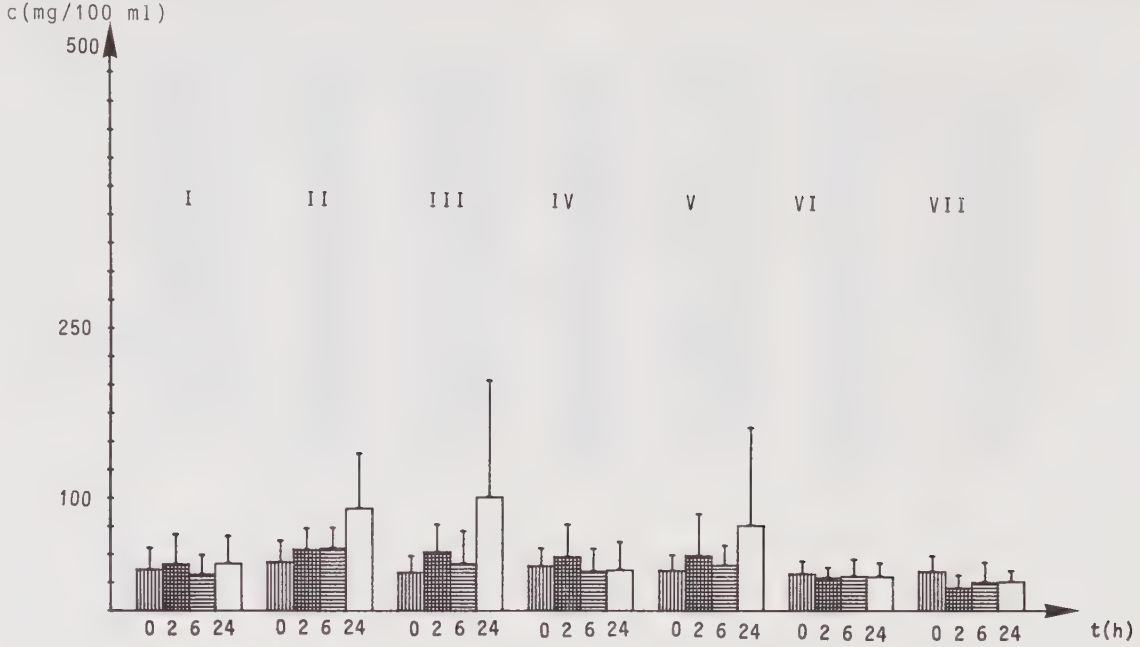
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenhöhe dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 26: Mittlere Konzentration c von G L Y C I N im Serum der Gruppen I - VII
------- im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



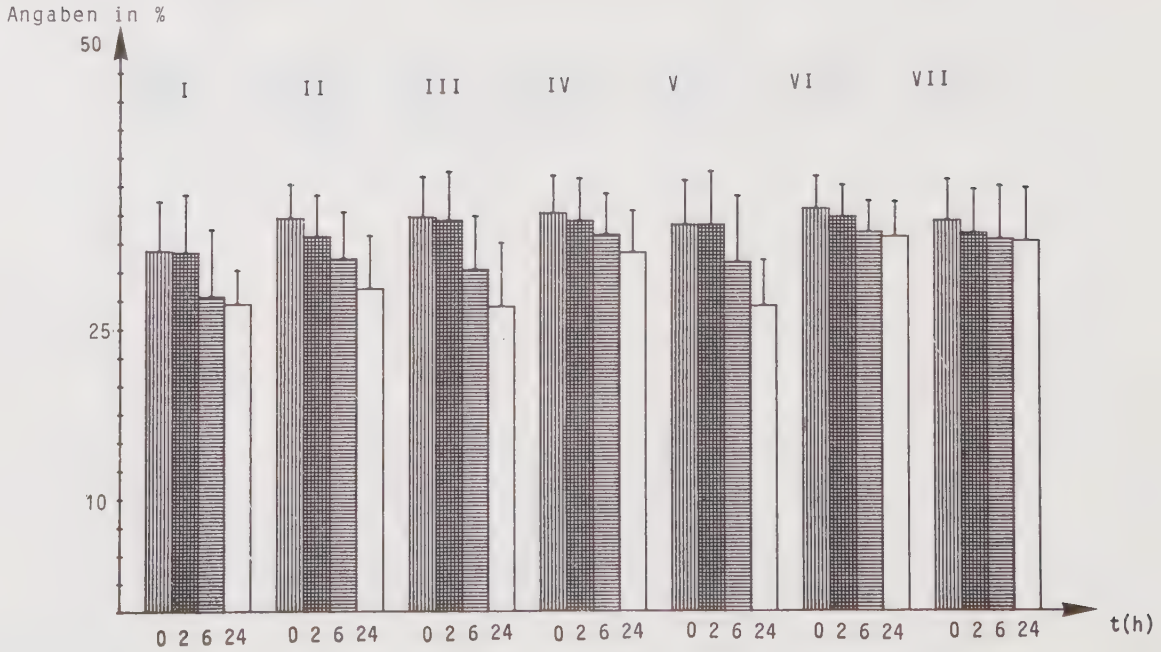
Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenhöhe dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 27: F R E I E S H Ä M O G L O B I N im Serum der Gruppen I - VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenh ö h e dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

Abb. 28: H A M A T O K R I T bei den Gruppen I - VII im Versuchsverlauf (0 bis 24-h-Wert).



Die einzelnen Säulen geben die Werte vor (0-h-Wert) sowie 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe (Versuchsbeginn) an. Dabei entspricht die Säulenh ö h e dem Mittelwert (M), darüber ist die einfache Standardabweichung (+SD) aufgetragen.

2.2 Beschreibung der Graphiken

2.2.1 Aminosäuren

Im Vergleich der Serumkonzentrationsverläufe zu den Zeitpunkten 0, 2, 6 und 24 h (nach Endotoxingabe) über alle 7 Versuchsgruppen fällt folgendes auf:

ALANIN (Abb. 11) zeigt einen steilen Anstieg seiner Serumkonzentration bis zum 6-h-Wert in den Endotoxingruppen (I, II, III, V), während in den Kontrollgruppen (IV, VI, VII) ein kontinuierlicher Abfall bis zum 24-h-Wert zu verzeichnen ist. Der 24-h-Wert der Endotoxingruppen entspricht etwa dem der Kontrollgruppen.
Die Medikamenten-Endotoxingruppen I und II zeigen gegenüber den reinen Endotoxingruppen (III, V) keine Unterschiede im Verlauf der Alanin-Serumkonzentration.

Die verzweigtkettigen Aminosäuren (BCAA = "branched chain amino acids") VALIN, ISOLEUCIN und LEUCIN (Abb. 12, 14, 16) verhalten sich in allen Gruppen gleichsinnig, mit einem leichten Anstieg zum 2-h Wert und einem Abfall zum 24-h-Wert. Dabei ist der Anstieg in den Endotoxingruppen etwas ausgeprägter als in den Kontrollgruppen.
Bei der Interpretation von Serumkonzentrationsverläufen ist in dieser Gruppe von Aminosäuren allerdings zu beachten, daß sie einem gemeinsamen Transportsystem (L-System) an den Nierentubuli unterliegen und sich in ihren Serumkonzentrationen beeinflussen. So führt z.B. eine hohe Leucinkonzentration im renalen Tubulus nicht nur zu einer vermehrten Leucinrückresorption, sondern auch zu einer Reabsorption der BCAA Valin und Isoleucin (CYNOBER et al., 1982).

In den Kurvenverläufen der HYDROXYPROLIN-Konzentration (Abb. 18) findet man zum 2-h-Wert einen Abfall, zum 6-h-Wert einen leichten Anstieg im Vergleich zum 0-h-Wert in allen Endotoxingruppen. Die Kontrollgruppen verhalten sich uneinheitlich.

METHIONIN (Abb. 20) weist zum 2-h-Wert einen geringen Konzentrationsanstieg in den Endotoxingruppen auf, in den Kontrollgruppen fällt der Wert bis zum Zeitpunkt 6 h ab.

Da PHENYLALANIN (Abb. 21) im Muskel entsprechend dem Ausmaß des Proteinkatabolismus frei wird (STINNETT et al., 1982) und fast ausschließlich in der Leber verstoffwechselt wird (CYNOBER et al., 1982), entsprechen die Veränderungen seiner Serumkonzentration dem Ausmaß des Proteinkatabolimus in der Peripherie bzw. der Fähigkeit der Leber zur Verstoffwechslung der Aminosäure.
In den Endotoxingruppen I, III und V zeigt sich ein leichter Anstieg der Serumkonzentrationen zum 2-h-Wert, in den Kontrollgruppen findet man diesen Konzentrationsanstieg nicht.

TYROSIN (Abb. 23), das in der Leber aus Phenylalanin gebildet wird (CYNOBER et al., 1982), zeigt einen auffälligen Serumkonzentrationsanstieg um den 6-h-Wert in allen Endotoxingruppen, während sich in den Kontrollgruppen eine abfallende Tendenz zum 24-hWert ausbildet. Der 24-h-Wert der Endotoxingruppen ist gegenüber dem der Kontrollgruppen nur leicht erhöht.

LYSIN (Abb. 25) steigt in seiner Serumkonzentration in den Endotoxingruppen zum 2-h-Wert leicht an, um dann zum 24-h-Wert hin abzufallen.
Dagegen beobachtet man in den Kontrollgruppen einheitlich eine abfallende Tendenz bis zum 6-h-Wert und einen Anstieg bis zum 24-h-Wert, der zum Teil höher als der O-Wert liegt (Gruppe VII).

Die Konzentrationswerte der restlichen Aminosäuren (THR, PRO, SER, ASP, GLU, ORN, GLY) zeigen keine auffälligen Verläufe (Abb. 13, 15, 17, 19, 22, 24, 26).

Tab. 36: Übersicht über die Tendenzen der Serumkonzentrationswerte der Aminosäuren im Versuchsverlauf (nur Endotoxingruppen, d.h. Gruppen I, II, III, V).

	2 h	6 h	24 h
ALA	↑↑	↑↑↑	↓
VAL, ILE, LEU	(↑)	↓	↓
PHE	(↑)	-/(↓)	(↓)/-/(↑)
TYR	↑	↑↑	↓
LYS	↑	↓	↓/-
MET	(↑)	↓	↓/-
HYP	↓	↑	↓

↑ Anstieg, ↓ Abfall, - keine Veränderung

2.2.2 Andere Laborparameter

Freies HÄMOGLOBIN im Serum wird von uns als Parameter für die Hämolyserate untersucht.
Dabei zeigt sich in den Endotoxingruppen II, III, V eine zunehmende Hämolyse mit einem Maximum um den 24-h-Wert, was für die Endotoxingruppe I nicht festgestellt werden kann.
In den Kontrollgruppen ergibt sich bis auf Gruppe VII (Anstieg zum 6-h-Wert) keine Veränderung über den Versuchsverlauf.
Die Hämolyse in den Seren der Endotoxingruppentiere ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf direkte Endotoxineffekte auf die Erythrozytenmembran zurückzuführen (SANDBERG et al., 1975).

Der HÄMATOKRIT des Vollblutes nimmt in allen Gruppen bis zum 24-h-Wert ab. Als eine der wesentlichsten Ursachen ist die Blutentnahme von 5 ml pro Abnahmetermin anzusehen, die jeweils durch das gleiche Volumen physiologischer Kochsalzlösung ersetzt wird.

Über die ELEKTROPHORESEN und den Verlauf der BLUTZUCKERWERTE lassen sich keine Aussagen machen, da nicht genügend Daten vorhanden sind.

3. Statistische Auswertung

3.1 Fragestellung

Die statistische Analyse sollte eine Antwort geben auf die folgenden Fragen:

a. Ist im gewählten Tierversuchsmodell eine signifikante Veränderung der Konzentration der Aminosäure Alanin im Serum (2-h- bzw. 6-h-Differenz zum 0-h-Wert) festzustellen ?

b. Wird diese Veränderung von Alanin im Serum durch zusätzliche Gabe von Gabexat-mesilat (FOY) in zwei verschiedenen Konzentrationen beeinflusst ?

c. Besteht ein Zusammenhang zwischen der 2-h-Differenz des Alanins zum Ausgangswert (0-h-Wert) in dem Sinne, daß Tiere mit hoher Differenz 2-h-Differenz eine höhere Letalität haben als Tiere mit mittlerer bzw. niedriger 2-h-Differenz ?

3.2 Auswertung

a. Die Prüfung dieser Frage erfolgte für alle Versuchsgruppen mit Ausnahme der Gruppe II.
Geprüft wurden mit zweifaktorieller Varianzanalyse (SAS Institute Inc., 1982) die Faktoren:

- Endotoxin (ja/nein)

- Begleitsubstanz (ohne Begleitsubstanz
oder
Ringerlösung
oder
FOY und Ringerlösung)

- Wechselwirkung (Endotoxin und Begleitsubstanz)

Tab. 37: Beobachtete Signifikanzwahrscheinlichkeit (P-Werte) für 2-h- und 6-h-Differenzen.

Faktor	2-h-Differenz		6-h-Differenz	
Endotoxin	0.0001	s.	0.0001	s.
Begleitsubstanzen	0.87	n.s.	0.26	n.s.
Wechselwirkung	0.60	n.s.	0.73	n.s.

s. = signifikant ($P < 0.05$)
n.s. = nicht signifikant

b. Die Prüfung dieser Frage erfolgte mit der einfachen Varianzanalyse zwischen den Versuchsgruppen

I,II (FOY und Endotoxin) und
III (nur Endotoxin)

bezüglich der Differenz der Alaninwerte zwischen dem 2-h-Wert ($P = 0.87$, n.s.) bzw. 6-h-Wert ($P = 0.98$, n.s.) zum Ausgangswert (0-h-Wert).

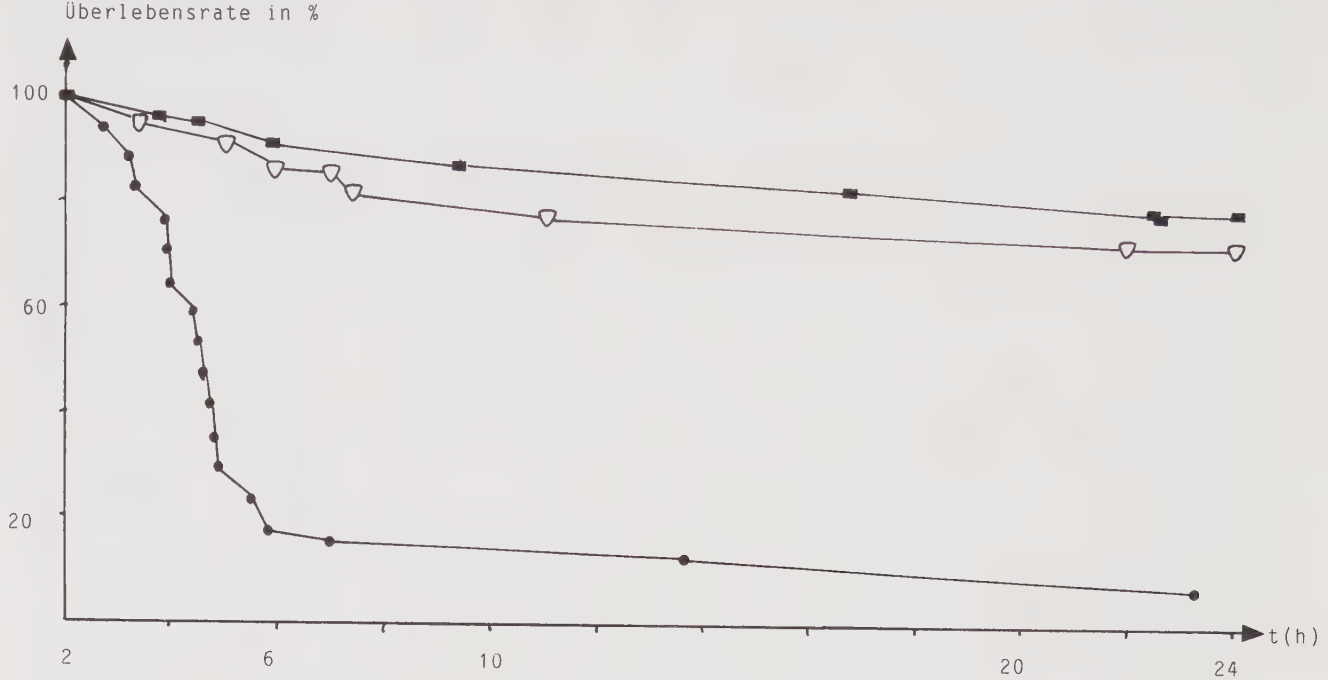
c. In die Berechnungen wurden alle Tiere der Gruppen I, II, III und V einbezogen, da sich in diesen Gruppen statistisch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Alaninkonzentrationsunterschiede innerhalb der ersten 2 h nachweisen ließen.
Um die tatsächliche - nicht beobachtete - stetige Verteilung der Sterbezeitpunkte zu simulieren, wurde jedem Tier innerhalb seines jeweiligen Sterbeintervalles ein Sterbezeitpunkt zu-

fällig zugeteilt. Nur solche Tiere, die 2 h nach Versuchsbeginn noch lebten und von denen zu diesem Zeitpunkt ein Alaninwert zu gewinnen war, gingen in die Analyse ein. Fernerhin wurden die Tiere anhand einer Klassifizierung der Konzentrationsdifferenz zwischen 2-h und 0-h in drei Klassen eingeteilt:

niedrig	=	bis unter 200 µmol/l
mittel	=	200 µmol/l bis unter 600 µmol/l
hoch	=	über 600 µmol/l

Die Überlebensfunktionen wurden nach Kaplan-Meier geschätzt (Kaplan-Meier-Schätzung, BMDP Statistical Software, 1983, siehe Abb. 29). Als Besonderheit bei dieser statistischen Methode ist zu erwähnen, daß unvollständige Beobachtungen, etwa aus technischen Gründen (Katheter verstopft etc.), als zensierte Daten in die Schätzung der Überlebensfunktionen eingehen.
Die Überlebensfunktionen in den drei Klassen wurde verglichen mittels generalisiertem Wilcoxon-Test (modifiziert nach Breslow) sowie dem generalisiertem Savage-Test nach Mantel-Cox (BMDP Statistical Software, 1983). Mit beiden Tests ergab sich ein deutlich signifikanter Unterschied ($P < 0.0001$). Dieses Ergebnis wurde in mehreren randomisierten Zuordnungen reproduziert und durch einen Test mit den Intervallsterbedaten bestätigt.
Endotoxintiere mit "hoher" Differenz in der Alaninkonzentration zwischen 2-h-Wert und 0-h-Wert sterben deutlich früher als Tiere mit "mittlerer" bzw. "niedriger" Konzentrationsdifferenz.

Abb. 29: Überlebensfunktionen zu den Zeitpunkten 0, 2, 6 und 24 h.



■ = niedrig (Δ2 h weniger als 200 µmol/l); ▽= mittel (Δ2 h = 200 µmol/l bis 600 µmol/l);
● = hoch (Δ2 h über 600 µmol/l); diese Klassifikationen werden in Kap. IV, 3.2 ausgeführt.

V. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Aufgrund der statistischen Auswertung der erhobenen Daten lassen sich folgende Ergebnisse formulieren:

1. Die Serumkonzentration der Aminosäure Alanin steigt zum 2-h-Wert in allen Endotoxingruppen (Gruppe I, II, III, V) im Vergleich zu den Kontrollgruppen (Gruppe IV, VI, VII) signifikant an ($P < 0.0001$).
2. Dabei ergeben sich in den Medikamenten-Endotoxingruppen (I, II) gegenüber reinen Endotoxingruppen (III, V) keine signifikanten Unterschiede, d.h. frühzeitige Gabe von Gabexat-mesilat kann in den untersuchten Dosierungen den Konzentrationsanstieg von Alanin im Serum weder zum 2- noch zum 6-h-Wert unterdrücken.
3. Genausowenig zeigt sich eine Differenz der Alaninkonzentrationsanstiege in Endotoxingruppen mit Volumengabe (III; Ringerlösung) bzw. mit Volumen- und Medikamentengabe (I, II) gegenüber der Endotoxin-Kontrollgruppe ohne Volumengabe (V), d.h. das von uns applizierte Volumen vermag allein den Alaninkonzentrationsanstieg - etwa durch Verbesserung der Mikrozirkulation - nicht zu verhindern.
4. In den Kontrollgruppen (IV, VI, VII) konnten wir weder signifikante Unterschiede der Alaninkonzentration im Versuchsverlauf innerhalb der jeweiligen Gruppe noch zwischen den Gruppen feststellen, d.h. es ergibt sich weder ein Volumeneffekt durch "Probenverdünnung" (Vergleich Gruppe VI und VII) noch eine Wirkung des Medikamentes an sich auf den Verlauf der Serumkonzentration der Aminosäure Alanin (Vergleich Gruppe IV und VI).
5. Interessanterweise ergab sich eine hochsignifikante positive Korrelation ($P<0.0001$) zwischen einem hohen Alaninkonzentrationsanstieg im Serum zum 2-h-Wert und der Letalität der Versuchstiere.

Wie auch von AULICK und WILMORE (1979) sowie McMENAMY et al. (1981) und SNELLING et al. (1982) beschrieben, zeigt die Konzentration der Aminosäure Alanin im Schock einen starken An-

stieg.

Pathophysiologisch kommen dabei verschiedene Mechanismen zum Tragen:
Die sympathiko-adrenerge Gegenregulation im Schock, besonders die Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark und aus sympathischen Nervenendigungen, bewirkt eine Hypoxie der peripheren Gewebe mit einer Umstellung des Energiehaushaltes auf anaerobe Glykolyse.
Zusätzlich fördern Katecholamine die Fettsäuremobilisation und die Entwicklung einer Ketoazidose (PORTE et al., 1966; SCHMAHL et al., 1983).
Diese pH-Wert-Veränderungen führen zusammen mit der geringeren Perfusion, der Ausschüttung lysosomaler Enzyme und dem veränderten Säure/Basen- und Mineralstoffwechsel (bes. Ca^{2+}, Mg^{2+}) sowie im Zusammenhang mit direkten Endotoxineinwirkungen zu Membranschädigungen und Blockierung des mitochondrialen Stoffwechsels (MELA, 1981) und letztlich zu einem peripheren Energiedefizit.

Im Zusammenhang mit dem starken Anstieg der Serumalaninkonzentration in unseren Versuchen hat der bereits oben erwähnte Befund von PORTE (1969) große Bedeutung, daß eine gesteigerte Katecholaminausschüttung die Insulinsekretion in den Inselzellen des Pankreas hemmt. Nach einer Formulierung von G.F. CAHILL in seinen Vorträgen über die "Physiology of Insulin in Man" (1971), ist Insulin das "Overall anabolic Principle" unseres Organismus. Diese anabole Wirkung erstreckt sich auf den Kohlenhydrat-, Fett- und den hier im Vordergrund der Betrachtung stehenden Eiweißstoffwechsel.

Die genannte Hemmung der Insulinsekretion bewirkt - in Umkehrung des anabolen Prinzips - eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen ständig ablaufendem Proteinaufbau in der Muskulatur und dem ebenfalls kontinuierlich stattfindenden Proteinabbau (Proteolyse) zugunsten des letzteren und führt damit in der Bilanz zu einem gesteigerten Ausstrom von Aminosäuren aus dem Muskel.

Dabei werden eigenartigerweise nicht alle im Muskeleiweiß vorhan-

denen Aminosäuren im gleichen Ausmaß freigesetzt, sondern es findet eine Verschiebung zugunsten der Aminosäure Alanin statt. Während der Alaninanteil im Muskelprotein nur 5-7% ausmacht, beträgt der Alaninanteil an den aus dem Muskel freigesetzten Aminosäuren nach FELIG (1973) etwa 30%, nach RUDERMAN et al. (1977) im Hungerzustand und bei Diabetes 25%.

Aufgrund dieser Beobachtung muß - so schlossen die Autoren - im Skelettmuskel eine Neusynthese der Aminosäure Alanin stattfinden (FELIG, 1973; RUDERMAN et al., 1977; AULICK und WILMORE, 1979).
Im allgemeinen Proteinkatabolismus, der auch über eine erhöhte Aktivität der alkalischen Serinproteasen zu objektivieren ist (REINAUER und DAHLMANN, 1979), werden unter anderem verzweigtkettige Aminosäuren frei, sogenannte "BCAA" oder "branched chain amino acids". Es zeigte sich, daß diese Aminosäuren - Leucin, Isoleucin und Valin - einen wichtigen Baustein der Alaninneusynthese darstellen (SNELLING et al., 1982), indem sie die Aminogruppe für Alanin liefern (STINNETT et al., 1982).
Das Carbongerüst des Alanin stammt dagegen vom Pyruvat, das wiederum ein Produkt aus dem Glucosestoffwechsel des Muskels darstellt (ODESSEY et al., 1974). Je mehr Pyruvat aus dem Glucoseabbau bereitgestellt werden kann, desto höher ist die Alaninsyntheserate (RUDERMAN et al., 1977).

Bemerkenswerterweise ist gerade im Endotoxinschock wie auch im septischen Schock eine erhöhte insulinunabhängige Kohlenhydratutilisation in der Peripherie festzustellen, die u.a. einem "insulinomimetischen" Effekt des Endotoxins an der Skelettmuskelzelle zugeschrieben wird (RAYMOND et al., 1981).

Diese Feststellung würde sich durchaus verknüpfen lassen mit den von uns beobachteten Alaninanstiegen im Serum schockierter Kaninchen, indem durch erhöhten Anfall von Pyruvat als Resultat der endotoxininduzierten Glucoseutilisation auch vermehrt Alanin synthetisiert werden kann.

Der Frage, wie Alanin nun trotz hoher Serumspiegel gegen ein

Konzentrationsgefälle aus der Skelettmuskelzelle ins Blut transportiert wird, sind RUDERMAN et al. (1977) und andere Autoren nachgegangen.
Aufgrund ihrer Untersuchungen fordern sie ein spezifisches, aktives und infolgedessen energieverbrauchendes Transportsystem für Alanin, dessen Regulation (hormonal und/oder nahrungsabhängig) letztlich nicht geklärt werden konnte. Es zeigte sich, daß Alanin speziell in Situationen vermehrt synthetisiert und freigesetzt wird, in denen der Insulinspiegel erniedrigt ist, gerade wie in unserer experimentell herbeigeführten Situation des Endotoxinschocks. Alanin wird dann nicht nur vermehrt in der Skelettmuskelzelle neu synthetisiert, sondern auch entsprechend seinem Anfall aus den Zellen in den Blutkreislauf freigesetzt.

Die große Bedeutung dieses Alanins speziell in der katabolen Gesamtsituation des Organismus, wie sie oben beschrieben wurde, liegt in der Vehikelfunktion der Aminosäure. CAHILL et al. (1966) sowie FELIG (1973) beschrieben die Rolle des Alanin als

Abb. 30: Der GLUCOSE - ALANIN - ZYKLUS (nach FELIG, 1973).

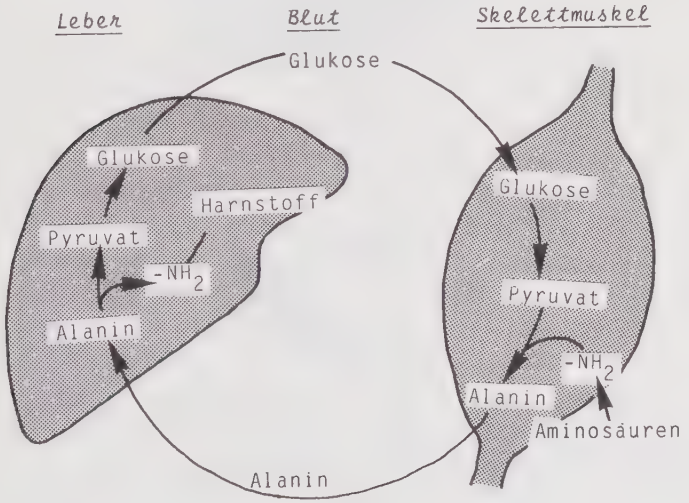
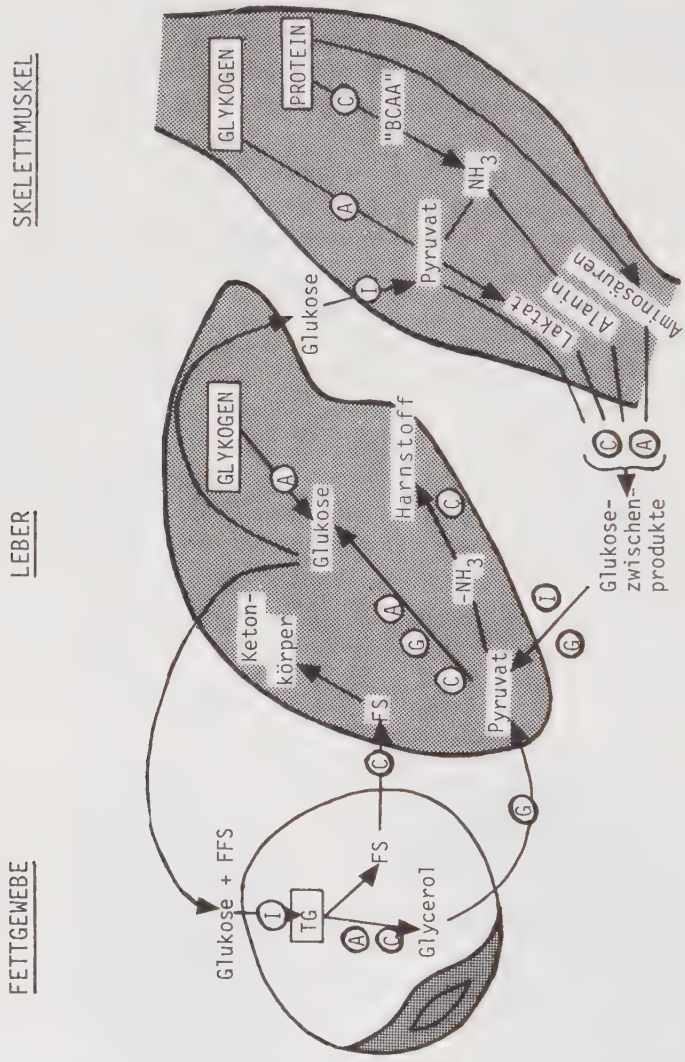


Abb. 31: Energiegewinnung im Schock (nach ARTURSON, 1981).



"BCAA" = "Branched chain amino acids", verzweigtkettige AS
FS und FFS = nicht-veresterte freie Fettsäuren und freie Fettsäuren; TG = Triglyzeride;
Hormoneinflüsse: (A) = Adrenalin; (C) = Cortisol; (G) = Glucagon; (I) = Insulin.

"Energieträger" zwischen Peripherie und Leber im Rahmen des GLUCOSE - ALANIN - ZYKLUS (siehe Abb. 30, vgl. auch S. 21). Diese Carrierfunktion scheint Alanin schon im normalen Stoffwechsel innezuhaben, denn die Alaninaufnahme der Leber macht etwa 50% der gesamten Aminosäureaufnahme in die Leber aus, wie man aus entsprechenden Studien weiß (AULICK und WILMORE, 1979).

Im Stoffwechselkatabolismus wird dieser Weg des "Energietransportes" wichtiger denn je (siehe Abb. 31).
Nachdem im Schock die Glucosevorräte der Leber (ARTURSON, 1981) schnell erschöpft sind, müssen andere Wege der Energiegewinnung beschritten werden, um die lebenswichtigen Funktionen zentraler Organe wie des Gehirns aufrechtzuerhalten, die auf Glucoseutilisation angewiesen sind.

Den größten Energiespeicher des Körpers stellt wohl das Fettgewebe mit 25% des absoluten Körpergewichtes eines "Normalgewichtigen" dar, während der Proteinspeicher "nur" 15% des Körpergewichtes ausmacht (ARTURSON, 1981).
Fett kann bekanntlich nur im "Feuer der Kohlenhydrate" verbrannt werden, so daß eine der wichtigsten Stoffwechselfunktionen des Alanin die Bereitstellung dieser Kohlenhydrate ausmacht, indem es in der Leber über den Gluconeogenese-Pathway zum Glucoseaufbau verwandt wird (SHANGRAW und TURINSKY, 1982). Zusätzlich wird Alanin zusammen mit einigen anderen Aminosäuren zum Teil über Pyruvat im Skelettmuskel in Laktat umgewandelt. Laktat spielt auch insofern eine wesentliche Rolle, als es in Schockzuständen in der Körperperipherie in hohem Maße anfällt. Es geht - ebenso wie Alanin - in der Leber in die Gluconeogenese ein (DANIEL et al., 1978 b).
Wie DANIEL et al. (1978 a) feststellen, macht der Anteil der Proteine an der Energieproduktion bei Hunden im Schockzustand - gemessen am Anteil der aus Proteinen stammenden Kohlenstoffe an der CO_2 - Produktion - bis zu 50% aus, während die Freisetzung freier Fettsäuren zurückgeht. DANIEL et al. (1978 a) erklären diese Beobachtung u.a. mit einer direkten Hemmung der Lipolyse durch hohe Laktatspiegel sowie einer in situ erfol-

genden Reesterifikation der freigesetzten Fettsäuren.

Hormonale Veränderungen, wie sie z.T. oben beschrieben wurden, wirken ebenfalls auf diesen Metabolismus ein. Hohe Katecholaminspiegel führen - wie erwähnt - zum Glycogenabbau in der Leber und der Muskelzelle, stimulieren die Ausschüttung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe und fördern die Wirkung des Insulinantagonisten Glucagon durch direkte Suppression der Insulinausschüttung (PORTE, 1969; ARTURSON, 1981).
Glucagon hat darüber hinaus direkte Wirkung auf den Hepatozytenstoffwechsel, indem es durch cAMP-Erhöhung in den Leberzellen die Gluconeogenese anregt (CAHILL et al., 1972) und die Glucoseausschüttung fördert.

Wollte man dieses komplexe Stoffwechselgeschehen in Bezug auf Alanin auf einen einfachen Nenner bringen, so könnte man den Verlauf der Serumkonzentration dieser Aminosäure, den wir in unserem Experiment gemessen haben, als Parameter betrachten, der in Bezug auf das sich entwickelnde Energiedefizit des Organismus im Schock ein entgegengesetztes Verhalten zeigt. Allerdings stimmt diese These nur solange, wie der gemessene Alaninserumspiegel sich einmal aus keinen anderen Quellen als der Muskelproduktion und -abgabe speist und zum anderen die Leber in ihrer Funktion intakt ist.

Außer dem Skelettmuskel besitzt nämlich auch der Erythrozyt ein beträchtliches Reservoir an freien Aminosäuren (PROILETTI et al., 1981). Da eine direkte, membranlabilisierende Wirkung des Endotoxins auf den Erythrozyten mit konsekutiver intravasaler Hämolyse bekannt ist (SPRINGER et al., 1975), ist ein Einfluß der aus geschädigten Erythrozyten freigesetzten Aminosäuren auf unsere Messungen denkbar.
Um das Ausmaß dieser Beeinflussung festzustellen, bestimmten wir mit jeder Aminosäurenanalyse auch das freie Hämoglobin im Serum dieser Probe.
Entsprechend dem gemessenen Wert des freien Hämoglobins liegt das zeitliche Maximum der Hämolyse unter unseren Versuchsbedingungen beim 24-h-Wert; das Serumalanin erreicht seine

höchste Konzentration zum 2- bzw. 6-h-Wert. Eine Beeinflussung der Alaninwerte durch die Hämolyse ist demnach unwahrscheinlich.

Eine zweite Fehlerquelle bei unseren Messungen könnte die verminderte Aufnahme von Alanin in die Leber bei konstanter Produktion und Freisetzung aus dem Muskel darstellen, weil sich dann unsere Meßwerte erhöhen würden. Ursache der verminderten Alaninclearence aus dem Blut könnte eine beginnende Leberinsuffizienz oder auch eine direkte Hemmwirkung von Endotoxin auf den Stoffwechsel der Leberzelle darstellen, wie man sie in Bezug auf Enzyme des Aminosäurestoffwechsels kennt (BERRY et al., 1975; CLOWES et al., 1976)

Im Schockverlauf stellt sich eine Leberinsuffizienz hauptsächlich terminal ein und geht dann mit exzessiven Transaminasenerhöhungen einher. In Versuchen mit schockierten Hunden zeigte sich, daß die Fähigkeit der Leber zur Aminosäurenaufnahme aus dem Blut bei schwerer hepatischer Dysfunktion, wie sie bei Tieren mit hochgradigen protrahierten Schockzuständen auftritt, nicht mehr vorhanden war (STINNETT et al., 1982).

Den von uns festgestellten Maxima der Alaninserumspiegel 2 - bzw. 6 h nach Endotoxingabe liegt die mittlere Alaninserumkonzentration aller zu diesem Zeitpunkt lebenden Tiere - ohne Rücksicht auf ihr jeweiliges weiteres Schicksal - zugrunde. Darin enthalten sind also auch die Werte von Tieren im terminalen Schockstadium, bei denen sich möglicherweise aufgrund der beginnenden Leberinsuffizienz und dem sich daraus ergebenden "Alaninstau" im Blutkreislauf bei weiterhin bestehender Produktion im Muskel weitaus höhere Alaninanstiege zeigen als bei Tieren, die den Versuch überleben.

Zur weiteren Klärung dieser Frage wurden zusätzliche Untersuchungen mit genauer Aufschlüsselung der Höhe der Alaninanstiege in Bezug auf den Todeszeitpunkt der Tiere durchgeführt. Tatsächlich zeigte sich dabei in den Alaninkonzentrationswerten moribunder Tiere ein weitaus dramatischerer Anstieg als

bei den überlebenden Tieren (Persönliche Mitteilung, SCHMAHL und NETZOLD). Der Zusammenbruch der "Alanineclearancefunktion" der Leber im Terminalstadium des Schocks scheint demnach - über die erhöhte Produktion und Freisetzung der Aminosäure aus dem Muskel hinaus - zu diesen exzessiv hohen Werten beizutragen.

Zu der Frage der Übertragbarkeit dieser tierexperimentellen Befunde auf die Verhältnisse beim Menschen läßt sich eine Studie von CYNOBER et al. (1982) an schwerst verbrannten Personen anführen. Die Autoren fanden bei Patienten, die den Verbrennungsschock nicht überlebten, initial höhere Alaninwerte als bei Patienten, die sich im Schockverlauf erholten. Eine Aussage über die zeitliche Entwicklung der Alaninwerte im Vergleich überlebender mit nicht-überlebenden Patienten machten die Autoren allerdings nicht.

Die Frage stellt sich, ob sich - vorläufig nur bezogen auf unser Tierversuchsmodell - die statistisch signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Serumalaninkonzentration der Tiere und deren Absterberate möglicherweise durch modellimmanente pathophysiologische Bedingungsgefüge erklären läßt: In unserem Modell werden relativ hohe Endotoxindosen zur Schockinduktion direkt auf das Schockorgan LUNGE gegeben. In der Lunge führt Endotoxin direkt zur Komplementaktivierung (OEHLER und LASCH, 1984). Komplementfaktoren wiederum fördern die Plättchenaggregation und Leukozytensequestration sowie deren Degranulation. Dabei werden lysosomale Enzyme freigesetzt, die lokale Gerinnungsvorgänge aktivieren, das pulmonale Gefäßendothel schädigen und alveoläres Bindegewebe depolarisieren (OEHLER und LASCH, 1984), was zum Ingangsetzen der Arachidonsäure-Kaskade und der Blutkaskadensysteme führt. Unter anderem werden dadurch Thromboxane frei (A_2 und B_2), die sowohl die Plättchenaggregation und Leukozytenchemotaxis fördern (ROGERS JACOBS und BONE, 1983) als auch zu einer pulmonalen Widerstandserhöhung führen (SEEGER et al., 1981). Aus den aggregierten Plättchen freigesetzte Mediatoren wie Serotonin verstärken die pulmonalen Veränderungen und fördern ihrerseits durch hypoxische Endothelschäden den Circulus viti-

osus. Es kommt zur akuten Rechtsherzbelastung und Tod durch Herzversagen in der Schockfrühphase.
Zudem werden durch die verstärkte Freisetzung freier Fettsäuren in der Peripherie Herzarrhythmien begünstigt, die die Gefahr des Herztodes potenzieren (SCHMAHL und LASCH, 1976).

Eine infolge der Lungenschäden verminderte Arterialisierung des Blutes hat aber auch direkt hypoxische Auswirkungen auf die LEBER.
Zudem wird die Leber u.a. auch von Toxinen aus körpereigenem Material, sog. endogenen Toxinen (etwa aus dem Magen-Darm-Trakt nach Zusammenbruch der Permeabilitätsschranke), von Zellbruchstücken und Abbauprodukten der eingeleiteten Gerinnung überschwemmt (OEHLER und LASCH, 1984).
Dadurch kommt es schnell zur "RES-Blockade" (LEE, 1965), das RES kann seine Filterfunktion nicht mehr erfüllen. So ist es denkbar, daß Endotoxine auch direkt auf den Stoffwechsel der Hepatozyten einwirken, was zusammen mit den hypoxischen Schäden durch die pulmonalen Veränderungen durchaus zum Organversagen in der terminalen Schockphase führen kann. Dies wiederum kann, wie oben erläutert, wesentlich zu den hohen Alaninkonzentrationsanstiegen in der terminalen Schockphase beitragen, so daß die Letalität der Tiere und exzessiv hohe Alaninanstiege sich gleichsinnig verhalten.

Alanin scheint also nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen den drohenden Zusammenbruch des Stoffwechsels der Tiere anzuzeigen und so im übertragenen Sinne auch ein Parameter für die "Schwere" des Schocks und vor allem für die Prognose zu sein.

In unseren Experimenten haben wir über den Serumkonzentrationsverlauf der Aminosäure Alanin hinaus - die sicherlich aus den oben diskutierten Gründen eine der interessantesten Aminosäuren im Schock ist - weitere fünfzehn Aminosäuren untersucht. Die dabei beobachteten Serumkonzentrationsverschiebungen der Aminosäuren im Schockverlauf (die im Abschnitt IV, 3.2 be-

schrieben wurden) spiegeln in gewissem Umfang den intrazellulären Abbau des Proteinvorrates durch Aktivierung von Endo- und Exoproteinasen wider, wie er in der katabolen Stoffwechselsituation stattfindet (REINAUER und DAHLMANN, 1979).

Ausgehend von der Überlegung, daß die Endoproteinasen einen Schrittmacher der Proteolyse darstellen, da sie den Exoproteinasen durch die Schaffung von kleineren Peptidbruchstücken vermehrte Angriffsmöglichkeiten bieten, untersuchten wir in unseren Experimenten als nächsten Schritt einen intrazellulär wirksamen Hemmer der Endoproteinasenaktivität, wie ihn der Serinproteaseninhibitor Gabexat-mesilat (FOY) darstellt. Zur Kontrolle seiner Wirksamkeit bot sich eine Serumalaninmessung aus den oben beschriebenen Gründen an.

Da FOY darüber hinaus auch auf Serinproteasen nicht-zellgebundener Systeme bekanntermaßen Wirkungen ausübt, die ebenfalls im Endotoxinschock wichtige Rollen spielen, stellte sich zusätzlich die Frage, inwieweit FOY experimentell einen Einfluß auf den Schockablauf im Sinne einer Prävention nichtreversibler Schockzustände hat, was sich in einer Senkung der Letalitätsrate der Tiere manifestieren würde.

Im Schock jeder Genese kommt es nach Aktivierung des Komplement-, Gerinnungs- und Fibrinolysesystems sowie system-spezifischer (Plasminogen, Thrombokinase) und system-unspezifischer Proteasen (Granulozytenproteasen) zu einem hohen Verbrauch physiologischer Proteaseninhibitoren wie α 2-Makroglobulin, Antithrombin III, α-1-Antitrypsin (FRITZ, 1979) mit entsprechenden Folgen für den Schockverlauf.

Soweit bekannt ist, schützt FOY sowohl vor einer sich anbahnenden Verbrauchskoagulopathie durch die Hemmung des Faktors Xa, des Thrombins und Plasmakallikreins (McGIFF, 1979; SCHLAG und REDL, 1981) als auch vor den Folgen einer übermäßigen Komplementaktivierung (hemmt C1 Esterase des klassischen Komplementsystems) und einer übermäßigen Prostaglandinausschüttung (hemmt die Freisetzung freier Fettsäuren aus Phospholipiden

(SCHMAHL et al., 1983), unter denen die Arachidonsäure besondere pathophysiologische Bedeutung hat (SEEGER et al., 1981)).

In Bezug auf die im Schock freiwerdenden system-unspezifischen Proteasen spielen - wie erwähnt - aus Granulozytenlysosomen freiwerdende Proteasen eine wichtige Rolle.
Nach Untersuchungen von GOEBELL (1981) hat FOY auf die Lysosomenmembranen eine stabilisierende Wirkung und verhindert so die Proteasenfreisetzung. Außerdem hat FOY eine besonders starke direkt inhibierende Wirkung in den Lysosomen, da es sich nach Untersuchungen von KUNZE und BOHN (1983) intralysosomal akkumuliert.

Aufgrund der aufgeführten Eigenschaften erschien FOY uns als in Bezug auf den Endotoxinschock untersuchenswerte Substanz.

Entgegen unseren ursprünglichen Erwartungen konnten wir in dem Teil unserer experimentellen Untersuchungen, der sich mit den Wirkungen von FOY beschäftigte, keinen signifikanten Effekt dieser Substanz auf die Letalität der Tiere und den schockbedingten Anstieg der Alaninkonzentration im Serum feststellen.

Um der Genauigkeit willen ist der Hinweis erforderlich, daß von BRACKERTZ (1981) für die Substanz FOY als Polyanion ein hämolytischer Nebeneffekt beschrieben wurde.
Theoretisch wäre eine dadurch bedingte zusätzliche Erhöhung der Alaninkonzentration im Serum möglich. Der Verlauf der Spiegel des freien Hämoglobins als Hämolyseparameter in den Medikamentengruppen I und II spricht eindeutig dagegen, daß dieser mögliche Effekt bei unseren Untersuchungen eine Rolle spielt.

Abschließend sei das interessanteste Ergebnis der hier vorgelegten Untersuchungen kurz herausgestellt:

Die Aminosäure Alanin hat sich in ihrem Serumverlauf bei unseren tierexperimentellen Studien als Parameter für die "Schwere" bzw. Prognose eines Endotoxinschocks erwiesen. Belegt werden kann diese Aussage durch die signifikante Korrelation zwischen Alaninanstieg und der Letalität der Tiere.

Für die Abklärung der genaueren pathobiochemischen Zusammenhänge sind weitere Untersuchungen geplant. Ebenso muß geprüft werden, inwieweit sich unsere Befunde aus dem Tierexperiment in die klinische Praxis übertragen lassen. Auch hierzu sind weitere Studien - vor allem in Zusammenarbeit mit klinischen Abteilungen - erforderlich.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird zunächst eine Übersicht gegeben über die pathophysiologischen Grundlagen des Schocks, insbesondere des Endotoxinschocks, sowie die Beeinflussung des Schockverlaufes durch Proteasen und ihre Inhibitoren. Des weiteren werden die Eigenschaften eines neuen synthetischen Proteaseninhibitors (Gabexat-mesilat (FOY)) dargestellt.
Der experimentelle Teil beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit sich der Stoffwechsel der Aminosäuren, insbesondere des Alanins, im Endotoxinschock verändert, und ob ein solcher Effekt durch frühzeitige Gabe des Pharmakons Gabexat-mesilat (FOY) zu verhindern ist.
Dazu wurde ein Tierversuchsmodell (männliche Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 2.5 kg) verwendet. Nach dem Zufallsprinzip wurden die Tiere in 7 Gruppen eingeteilt: Tieren der Gruppen I und II wurde Endotoxin und FOY (in Gruppe II in 3-facher Konzentration) verabreicht. In der Gruppe III wurden Endotoxin und Ringerlösung appliziert. Tiere der Gruppe V bekamen nur Endotoxin zur Schockinduktion. Die Gruppen IV, VI und VII bildeten die Kontrollgruppen, wobei in der Gruppe IV FOY und in der Gruppe VI Ringerlösung infundiert wurde. Tiere der Gruppe VII bekamen keine Behandlung.
Sowohl vor der Endotoxingabe (0-h-Wert) als auch 2, 6 und 24 h nach Endotoxingabe wurden Blutproben entnommen, um Alanin sowie 15 weitere Aminosäuren, das freie Hämoglobin im Serum und den Hämatokrit bestimmen zu können. Bei einem Teil der Tiere wurde zusätzlich jeweils Blutzucker bestimmt und eine Eiweißelektrophorese angefertigt.
In der statistischen Auswertung zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Konzentration der Aminosäure Alanin im Serum aller Endotoxingruppen im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen sowohl 2 als auch 6 h nach Endotoxingabe. Dieser Anstieg ließ sich durch Gabexat-mesilat in den untersuchten Konzentrationen nicht verhindern. Interessanterweise korreliert ein hoher Alaninkonzentrationsanstieg im Serum zum 2-h-Wert signifikant mit der Letalität der Tiere. Nach den vorliegenden Untersuchungen scheint die Alaninkonzentration im Serum ein prognostischer Parameter für die "Schwere" des Schockzustandes zu sein.

VII. L I T E R A T U R

ARTURSON, G.: Metabolic changes and nutrition in children with severe burns.
Progress in Pediatric Surgery 14, 81-109, 1981.

AULICK, L.H., WILMORE, D.W.: Increased peripheral amino acid release following burn injury .
Surgery 85/5, 560-565, 1979.

BARACOS, V., RODEMAN, H.P., DINARELLO, C.A., GOLDBERG, A.L.: Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E 2 release by leukocytic pyrogen (Interleukin - 1).
The New England Journal of Medicine 308/10, 553-558, 1982.

BEGER, H.G., BITTNER, R., ZACHERL, H.:
Toxische Schockformen.
Der Chirurg 53, 74-80, 1982.

BEISEL, W.R.: Mediators of fever and muscle proteolysis.
The New England Journal of Medicine 308/10
586-588, 1983.

BERRY, L.J., LANEY, M.W., MOORE, R.N.:
Effect of endotoxin on metabolism and the metabolic changes in bacterial shock.
In: Gram-negative bacterial infections and mode of endotoxin actions.
URBASCHEK, B., URBASCHEK, R., NETER, E. (Hrsg.).
Springer-Verlag: Wien, New York, S. 271-277, 1975.

BLEIFELD, W., KUPPER, W.: Nosologie, Klinik und Therapie des kardiogenen Schocks.
In: Handbuch der Inneren Medizin. Bd IX/2, 5. Aufl.
RIECKER, G. (Hrsg.). Springer-Verlag: Berlin,
Heidelberg, New York, Tokyo, S. 15-73, 1984.

BMDP Statistical Software
DIXON, W.J. (Hrsg.)
University of California Press, Berkley 1983.

BRACKERTZ, D.: Der Einfluss von FOY auf die antigeninduzierte Arthritis bei Mäusen und auf die chronische Polyarthritis.
In: Proteinasen-Inhibition. FOY Workshop Düsseldorf 1981.
GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.).
Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 358-367, 1981.

BUCHBORN, E.: Schock und Kollaps.
In: Handbuch der Inneren Medizin. Bd. IX/1 .
BERGMANN, G., FREY, W., SCHWIEGK, H. (Hrsg.).
Springer-Verlag: Berlin, Göttingen, Heidelberg
S. 952-1184, 1960.

CAHILL, G.F.: Physiologie of Insulin in Man.
Diabetes 20, 785-799, 1971.

CAHILL, G.F., AOKI, Th.T. :
Renal gluconeogenesis and amino acid metabolism in man.
Med. Clin. North Am. 59/3, 751-761, 1975.

CAHILL, G.F., AOKI, Th.T., MARLISS, E.B.:
Insulin and muscle protein.
In: Handbook of physiology. Section 7, Vol 1/36: Endocrine pancreas. GREEP, R.D., ASTWOOD, E.B. (Hrsg.).
Am. Physiol. Soc.: Washington, S. 563-578, 1972.

CAHILL, G.F., HERRERA, M.G., MORGAN, A.P., SOELDNER, J.S., STEINKE, J., LEVY, P.L., REICHARD, G.A., KIPNIS, D.M.:
Hormone-fuel interrelationships during fasting.
Journal of Clinical Investigation 45/11, 1751-1769, 1966.

CLOWES, G.H.A., O' DONNELL, T.F., RYAN, N.T.:
Abnormalities of energie metabolism in sepsis and endotoxaemia.
In: Gram-negative bacterial infections and mode of endotoxin actions.
URBASCHEK, B., URBASCHEK, R., NETER, E. (Hrsg.).
Springer-Verlag: Wien, New York, S. 248-255, 1975.

CYNOBER, L., DINH, F.N., BLONDE, F., SAIZY, R., GIBOUDEAU, J.:
Plasma and urinary amino acid pattern in severe burn patients - Evolution throughout the healing period.
Am. J. Clin. Nut. 36, 416-425, 1982.

DANIEL, A.M., PIERCE, C.H., SHIZGAL, H.M., MacLEAN, L.D.:
Protein and fat utilisation in shock.
Surgery 84/5, 588-594, 1978 a.

DANIEL, A.M., SHIZGAL, H.M., MacLEAN, L.D.:
The anatomic and metabolic source of lactate in shock.
Surgery, Gynecology & Obstetrics 147, 697-700, 1978 b.

DAVIC, E.W., FUJIKAWA, K., KURACHI, K.: Blood coagulation.
In: Biological functions of proteinases.
HOLZER, H., TSCHESCHE, H. (Hrsg.). Springer-Verlag:
Berlin, Heidelberg, New York, S. 238-242, 1979.

DEAN, R.T.: Lysosomes and intracellular proteolysis.
In: Biological functions of proteinases.
HOLZER, H., TSCHESCHE, H. (Hrsg.). Springer-Verlag:
Berlin, Heidelberg, New York, S. 49-54, 1979.

DIEM, E.: Die Sepsis als Komplikation beim schwer Brandverletzten. Aktuelle diagnostische, klinische und therapeutische Aspekte.
Verlag H. Maudrich: Wien, München, Bern 1983.

DIETZE, G.: Kinine und Prostaglandine als Modulatoren der Mikrozirkulation.
In: Mikrozirkulation und Prostaglandinstoffwechsel. Interaktion von Blutgerinnung und Fibrinolyse mit anderen proteolytischen Systemen.
BLÜMEL, G., HAAS, S. (Hrsg.). Verlag F.K. Schattauer: Stuttgart, New York, S. 17-32, 1981.

DUESBERG, R., SCHRÖDER, W.: Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände.
Hirzel-Verlag: Leipzig 1944.

ECKERT, P.: Septischer Schock.
Klinikarzt 10, 634-643, 1981.

FELIG, P.: Progress in endocrinology and metabolism: The glucose - alanine - cycle.
Metabolism 22/2, 179-207, 1973.

FLENKER, H.: Allgemeine Pathophysiologie des Schocks und spezielle Pathologie der Schockorgane Leber, Magen, Darm und Pankreas.
In: Proteinasen und ihre Inhibitoren. Pathophysiologische Aspekte beim Schock. SCHNELLS, G. (Hrsg.).
Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH Erlangen, S. 61-74, 1983.

FLETCHER, J.R., RAMWELL, P.W.:
The effects of prostacyclin (PGI 2) on endotoxin shock and endotoxin-induced platelet aggregation in dogs.
Circulatory Shock 7, 299-308, 1980.

FRANK, H., NICHOLSON, G., BAYER, E.:
Rapid gas chromatographic separation of amino acid enantiomers with a novel chiral stationary phase.
Journal of Chromatographic Science 15, 174-176, 1977.

FRANK, H., NICHOLSON, G., BAYER, E.:
Enantiomer labelling, a method for the quantitative analysis of amino acids.
Journal of Chromatography 167, 187-196, 1978.

FRANK, H., RETTENMEIER, A., WEICKER, H., NICHOLSON, G., BAYER, E.: A new gas chromatographic method for determination of amino acid levels in human serum.
Clinica Chimica Acta 105, 201-211, 1980.

FRANK, H., RETTENMEIER, A., WEICKER, H., NICHOLSON, G., BAYER, E.: Determination of enantiomer-labelled amino acids in small volume of blood by gas chromatography.
Anal. Chem. 54, 715-719, 1982.

FREISE, J.: Protektiver Einfluß von FOY auf die ERCP-bedingte Hyperamylasämie.
In: Proteinasen-Inhibition. FOY Workshop Düsseldorf 1981. GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.). Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 136-145, 1981.

FRITZ, H.: Proteinase inhibitors in severe inflammatory processes (septic shock and experimental endotoxaemia): Biochemical, pathophysilogical and therapeutical aspects. Ciba Foundation Symposium 75, 351-379, 1979.

GOEBELL, H.: Trends in der modernen Behandlung der akuten Pankreatitis.
In: Proteinasen-Inhibition. FOY Workshop Düsseldorf 1981. GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.). Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 74-84, 1981.

HAAS, S., WEICHENMEIER, I., BLÜMEL, G.:
Antifibrinolytika im Schock?
In: Proteasen-Inhibition. FOY Workshop Düsseldorf 1981. GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.). Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 199-202, 1981.

HABERLAND, G.L.: Interaktionen verschiedener proteolytischer Enzymsysteme.
In: Mikrozirkulation und Prostaglandinstoffwechsel. Interaktion von Blutgerinnung und Fibrinolyse mit anderen proteolytischen Enzymsystemen. BLÜMEL, G., HAAS, S. (Hrsg.). Verlag F.K. Schattauer: Stuttgart, New York, S. 149-156, 1981.

HAIDER, W.: Vergleichende Betrachtung von Haemodynamik und Energiestoffwechsel im Schock.
Anästhesist 30, 215-222, 1981.

HALJARMÄE, H., AMUNDSON, B., BAGGE, U., JENNISCHE, E., BRANEMARK, P.I.:
Pathophysiologie of shock.
Path. Res. Pract. 165, 200, 1975.

HEINE, H.: Morphologische Grundlagen früher Schockphasen.
In: Proteinasen und ihre Inhibitoren. Pathophysiologische Aspekte beim Schock. SCHNELLS, G. (Hrsg.). Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH Erlangen, S. 9-24, 1983.

HERZOG, H., PERRUCHOUD, A.: Die respiratorische Insuffizienz als Schockfolge (akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen/ Adult Respiratory Distress Syndrome).
In: Handbuch der Inneren Medizin. Bd. IX/2, 5. Aufl. RIECKER, G. (Hrsg.). Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, S. 323-336, 1984.

HESS, M.L., KRAUSE, S.M., KORNWATANA, P.:
Myocardial failure and excitation-contraction uncoupling in canine endotoxin shock: Role of histamine and the sarcoplasmatic reticulum.
Circulatory Shock 7, 277-287, 1980.

KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie: für Mediziner und Naturwissenschaftler.
11. Aufl., Thieme-Verlag: Stuttgart 1980.

KARLSON, P., GEROK, W., GROß, W.: Pathobiochemie. Eine Ein führung für Studierende und Ärzte.
1. Aufl., Thieme-Verlag: Stuttgart 1978.

KLUTH, W.: Wirkung von FOY auf Blutgerinnung und Lungenfunktion im Schock - Ergebnisse einer Pilotstudie.
In: Proteinasen-Inhibition. FOY Workshop Düsseldorf 1981. GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.).
Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 318-326, 1981.

KUNZE, H., BOHN, E.: Effects of the serine protease inhibitors FOY and FOY 305 on phospholipase A 1 (EC.3.1.1.32) activity in rat-liver lysosomes.
Pharmacological Research Communications 15/5, 451-459, 1983.

LASCH, H.G.: Pathophysiologie des Endotoxinschocks.
Med. Welt 18, 1790-1785, 1967.

LASCH, H.G.: Klinik und Pathophysiologie des Schocks.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 62, 2-10, 1978.

LASCH, H.G., HEENE, D.L., HUTH, K., SANDRITTER, W.:
Pathophysiology, clinical manifestation and therapy of consumption coagulopathie ("Verbrauchskoagulopathie").
Am. J. Cardiol. 20, 381-391, 1967.

LASCH, H.G., HUTH, K., HEENE, D.L., MUELLER- BERGHAUS, G., HOERDER, M.H., JANZARIK, H., MITTERMAYER, C., SAND-RITTER, W.: Die Klinik der Verbrauchskoagulopathie.
Dtsch. Med. Wochenschr. 96/17, 715-727, 1971.

LASCH, H.G., KRECKE, H.-J., RODRIQUEZ-ERDMANN, F., SESSNER, H.H., SCHÜTTERLE, G.:
Verbrauchskoagulopathien (Pathogenese und Therapie).
Folia Haemat. 6, 325-330, 1961.

LAURELL, A.-B.: The complement system.
In: Biological functions of proteinases.
HOLZER, H. TSCHESCHE, H. (Hrsg.). Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, S. 223-232, 1979.

LE DRAN, H.F.: A treatise, or reflections drawn from oractice from gun-shot wounds. Translated from the original by J. Clarke, London, 1743.

LEE, L.: Mechanisms involved in the production of the generalized Shwartzman reaktion.
In: Bacterial endotoxins. LANDY, M., BRAUN, W. (Hrsg.) Quinn & Boden Comp.: Rahway, S. 648-657, 1964.

McGIFF, J.C.: Prostaglandines in circulatory disorders.
Triangel 18/4, 101-107, 1979.

McMENAMY, R.H., BIRKHAHN, R., OSWALD, G., REED, R., RUMPH, C., VAIDYANATH, N., YU, L., CERRA, F.B., SORKNESS, R., BORDER, J.R.:
Multiple systems organ failure: I. The basal state
The Journal of Trauma 21/2, 99-115, 1981.

MELA, L.: Direct and indirect effects of endotoxin on mitochondrial functions.
In: Pathophysiological effects of endotoxins at the cellular level. MAJDE, J., PERSON, R. (Hrsg.)
A.R. Liss Inc.: New York, S. 15-21, 1981.

MIDGLEY, I., TAYLOR, T., FOWKES, A.G., CHASSEAUD, L.F.:
Pharmacokinetics and metabolism of FOY in animals and man.
In: Proteinasen-Inhibition. FOY Workshop Düsseldorf 1981.
GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.).
Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 65-71, 1981.

MÜLLER-BERGHAUS, G.: Trigger mechanism of endotoxin-induced intravascular coagulation.
In: Gram-negative bacterial infections and mode of endotoxin actions.
URBASCHEK, B., URBASCHEK, R., NETER, E. (Hrsg.).
Springer-Verlag: Wien, New York, S. 362-366, 1975.

NEUMANN, B.-W., PERREY, K.H.: Präklinische Studien mit dem synthetischen Enzym - Inhibitor FOY.
In: Proteinasen-Inhibition. FOY Workshop Düsseldorf 1981.
GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg).
Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 57-64, 1981.

NICHOLSON, G., FRANK, H., BAYER, E.:
Glass capillary gas chromatography of amino acid enantiomers.
Journal of High Resolution Chromatography & Chromatography Communications 2, 411-415, 1979.

NICKL, W.: Die dritte Dimension der Unfallforschung.
In: Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaft e.V.
Verlag H. Rösler: Augsburg, S. 128-129, 1974.

NOACK, E.: Pharmakologische Grundlagen zur therapeutischen Anwendbarkeit von Gabexat Mesilat (FOY).
In: Proteinasen-Inhibition. FOY Workshop Düsseldorf 1981. GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.). Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 44-56, 1981.

ODESSY, R., KHAIRALLAH, E.A., GOLDBERG, A.L.:
Origin and possible significance of alanine production by skeletal muscle.
The Journal of Biological Chemistry 249/23, 7623-7629, 1974

OEHLER, G., LASCH, H.G.: Gerinnungsstörungen im Schock.
In: Handbuch der Inneren Medizin. Bd IX/2, 5. Aufl.. RIECKER, G. (Hrsg.). Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, S. 203-247, 1984.

OLSEN, S.: Renal histopathology in various forms of acute anuria in man.
Kidney Int. 10, 2-7, 1976.

PORTE, D.: Sympathetic regulation of insulin secretion. Its relation to diabetes mellitus.
Arch. Inter. Med. 123, 252-260, 1969.

PORTE, D., GRABER, A.L., KUZUYA, T., WILLIAMS, R.H.:
The effect of epinephrine on immunoreaktive insulin levels in man.
Journal of Clinical Investigation 45/2, 228-236, 1966.

PROILETTI, R., PELOSI, G., SABATO, A.F., DELLA MORTE, F., BONDOLI, A.:
Plasma free amino acids in trauma: Clinical and therapeutic implications.
Resuscitation 9, 107-111, 1981.

RAYMOND, R.M., HARKEMA, J.M., EMERSON, Th.E.:
Direkt effects of gram-negative endotoxin on skeletal muscle glucose uptake.
Amer. J. Physiol. 240/3, 342-347, 1981.

REDL, H., SCHLAG, G.: Die Proteolyse im Schock.
In: Proteinasen-Inhibitoren. FOY Workshop Düsseldorf 1981. GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.). Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 183-198, 1981.

REINAUER, H., DAHLMANN, B.: Alkaline proteinases in skeletal muscle. In: Biological functions of proteinases. HOLZER, H., TSCHESCHE, H. (Hrsg.). Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, S. 94-101, 1979.

RIECKER, G.: Einleitung in: Handbuch der Inneren Medizin. Bd. IX/2, 5. Aufl., RIECKER, G. (Hrsg.). Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, S. 1-12, 1984.

RIEDE, U.N., FREUDENBERG, N., FRINGES, B., MITTERMAYER, C. in Zusammenarbeit mit: COSTABEL, U., FREUDENBERG, M.A., FRIEDBURG, H., GALANOS, C., HASSENSTEIN, J., HIRSCHAUER, M., SCHÄFER, J.H., VOGEL, W.:
Schockinduziertes Atemnotsyndrom (Pathologie und Pathogenese der Schocklunge).
In: Proteinasen und ihre Inhibitoren. Pathophysiologische Aspekte beim Schock. SCHNELLS, G. (Hrsg.).
Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH: Erlangen, S. 89-106, 1983.

ROGERS JACOBS, E., BONE, R.C.: Mediators of septic lung injury.
Med. Clin. North Am. 67/3, 701-715, 1983.

RUDERMAN, N.B., SCHMAHL, F.W., GOODMAN, M.N.:
Regulation of alanine formation and release in rat muscle in vivo: Effect of starvation and diabetes.
Am. J. Physiol. 233/2, E109-E114, 1977.

SAITOH, Y.: Clinical results with an oral protease inhibitor FOY-305 in chronic pancreatitis.
In: Proteinasen-Inhibitoren. FOY Workshop Düsseldorf 1981.
GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.).
Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 156-167, 1981 a.

SAITOH, Y.: Rewiev of clinical results with Gabexate mesilate (FOY) in Japan.
In: Proteinasen-Inhibitoren. FOY Workshop Düsseldorf 1981.
GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.).
Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 108-122, 1981 b.

SANDBERG, A.L., SIRAGANIAN, R.P., MERGENHAGEN, S.E.:
Biological consequences of endotoxin interaction with complement.
In: Gram-negative bacterial infections and mode of endotoxin actions.
URBASCHEK, B., URBASCHEK, R., NETER, E. (Hrsg.).
Springer-Verlag: Wien, New York, S. 329-334, 1975.

SANDRITTER, H.: Zur pathologischen Anatomie des Schocks.
Klin. Wochenschr. 51, 1-2, 1973.

SAS INSTITUTE INC: SAS user's guide: Statistics.
Cary, NC, 1982.

SCHAUER, A.: Initial liberation of biogenic amines and effect of further mediators following application of endotoxins.
In: Gram-negative bacterial infections and mode of endotoxin actions.
URBASCHEK, B., URBASCHEK, R., NETER, E. (Hrsg.).
Springer-Verlag: Wien, New York, S. 315-322, 1975.

SCHAYER, R.W.: Relationship of induced synthesis of histamine to some biological actions of endotoxins.
In: Bacterial endotoxins. LANDY, M., BRAUN, W. (Hrsg.).
Quinn & Boden Comp.: Rahway, S. 182-186, 1964.

SCHLAG, G., REDL, H.: Die Proteolyse im Schock.
In: Proteinasen-Inhibitoren. FOY Workshop Düsseldorf 1981.
GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.).
Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 183-198, 1981.

SCHMAHL, F.W., LASCH, H.G.: Zur Pathophysiologie und Klinik des Endotoxinschocks.
In: Internationales Symposium "Der septische Schock".
Verlag H. Egermann: Wien, S. 123-135, 1976.

SCHMAHL, F.W., NETZOLD, G.: Persönliche Mitteilung.

SCHMAHL, F.W., SCHLOTE, W., URBASCHEK, B., BETZ, E., HEUSER, D., HECKERS, H.:
Reactions of endothelial cells of cerebral vessels in endotoxic shock.
Fifth Annual Conference on Shock, Abstract, 1982.

SCHMAHL, F.W., WABNITZ, R.W., PÖTTER, E., ROX, G., DRYSCH, K., RICHARDT, G., URBASCHEK, B.:
Veränderungen des Lipidstoffwechsels beim Kreislaufschock und der Einfluß von Gabexat-mesilat. Untersuchungen am Modell des experimentellen Endotoxinschocks.
In: Proteinasen-Inhibitoren. FOY Workshop Düsseldorf 1981.
GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.).
Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 298-305, 1981.

SCHMAHL, F.W., WABNITZ, R.W., ROX, G., DRYSCH, K., RICHARDT, G., PÖTTER, E.:
Effects of Gabexate mesilate on the reaction of lipid metabolism in endotoxic shock.
Advances in Shock Research 9, 43-47, 1983.

SCHÖNBERGER, A.: Körperliche Entstellung unter Berücksichtigung des Verbrennungsunfalls.
In: Der Arbeitsunfall im Blickfeld spezieller Tatbestände.
Verlag Erich Schmidt: Berlin, S. 126-137, 1965.

SCHRÖDER, K., GESSLER, U.: Glomeruläre Filtration bei experimenteller Anurie. In: Akutes Nierenversagen.
GESSLER, U., SCHRÖDER, K., WEIDINGER, H. (Hrsg.).
Thieme-Verlag: Stuttgart, S. 33, 1976.

SCHUSTER, H.-P.: Differentialtherapie des Schocks in der Intensivmedizin. In: Handbuch der Inneren Medizin. Bd. IX/2, 5. Aufl. RIECKER, G. (Hrsg.). Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, S. 377-396, 1984.

SCRIBA, P.C., DJONLAGIC, H., MÜLLER-ESCH, G.:
Endokrines System und Schock: Therapeutische Perspektiven.
In: Handbuch der Inneren Medizin. Bd IX/2, 5. Aufl.
RIECKER, G. (Hrsg.). Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, S. 165-201, 1984.

SEEGER, W., WOLF, H., NEUHOF, H., ROKA, L.:
Arachidonsäureliberierung und Oxygenation: ein Reaktionsmechanismus in der pulmonalen Endstrombahn, ausgelöst durch verschiedene Stimuli, mit der Konsequenz pulmonaler Widerstandszunahme und Erhöhung der Gefäßpermeabilität.
In: Proteinasen-Inhibition. FOY Workshop Düsseldorf 1981. GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.). Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 259-270, 1981.

SHANGRAW, R.W., TURINSKY, J.: Effect of disuse and thermal injury on protein turnover in skeletal muscle.
Journal of Surgical Research 33, 345-355, 1982.

SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie. 5. Aufl.
Thieme-Verlag: Stuttgart, New York 1982.

SNELLING, Ch.F.T., WOOLF, L.I., GROVES, A.C., MOORE, J.P., DUFF, J.H.:
Amino acid metabolism in patients with severe burns.
Surgery 91/4, 474-481, 1982.

SPITZER, J.J., SPITZER, J.A.: Alterations in carbohydrate and lipid metabolism following administration of endotoxin.
Klinische Wochenschrift 60, 717-719, 1982.

SPRINGER, G.F., ADYE, J.C., BEZKOROVAINY, A., JIRGENSONS, B.:
Nature and specificity of human erythrocyte membrane receptor for bacterial endotoxins.
In: Gram-negative bacterial infections and mode of endotoxin actions.
URBASCHEK, B., URBASCHEK, R., NETER, E. (Hrsg.).
Springer-Verlag: Wien, New York, S. 171-181, 1975.

STEINBUCH, M.: Regulation of proteinase activity.
In: Biological functions of proteinases.
HOLZER, H., TSCHESCHE, H. (Hrsg.). Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, S. 207-222, 1979.

STINNETT, J.D., ALEXANDER, J.W., WATANABE, Ch., MACMILLIAN, B.G., FISCHER, J.E., MORRIS, M.J., TROCKI, O., MISKELL, P., EDWARDS, L., JAMES, H.:
Plasma and skeletal muscle amino acids following severe burn injury in patients and experimental animals.
Ann. Surg. 195/1, 75-89, 1982.

TRABER, D.L.: The pathophysiologie of gram negative sepsis.
In: Proteinasen-Inhibition. FOY Workshop Düsseldorf 1981. GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.). Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 246-258, 1981.

TSCHESCHE, H.: Biologische Funktionen von Proteinasen und ihre Inhibitoren. In: Proteinasen-Inhibition. FOY Workshop Düsseldorf 1981. GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.).
Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 13-43, 1981.

TURINSKY, J., SHANGRAW, R.E.: Augmented glucose uptake and amino acid release by muscle underlying the burn wound and their moderation by ketone bodies.
Experimental and Molecular Pathology 35, 338-346, 1981.

TYMPNER, F.: Einfluß von FOY (Gabexat mesilat) auf die Serumamylasespiegel nach endoskopisch retrograder Pankreatikographie. In: Proteinasen-Inhibition. FOY Workshop Düsseldorf 1981. GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.). Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 123-131, 1981.

URBASCHEK, B., URBASCHEK, R.: Some aspects of the effects of endotoxin, endotoxoid, and biogenic amines.
In: Gram-negative bacterial infections and mode of endotoxin actions.
URBASCHEK, B., URBASCHEK, R., NETER, E. (Hrsg.).
Springer-Verlag: Wien, New York, S. 323-328, 1975.

VOGT, W.: Substrate modulation as a control mechanism of plasma multienzyme systems.
In: Biological functions of proteinases.
HOLZER, H., TSCHESCHE, H. (Hrsg.). Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, S. 233-237, 1979.

WOLF, H., SEEGER, W., NEUHOF, H.: Einfluß von Gabexat mesilat (FOY) und Aprotinin auf die Freisetzung der Arachidonsäure in der pulmonalen Strombahn.
In: Proteinasen-Inhibition. FOY Workshop Düsseldorf 1981. GRÖZINGER, K.-H., SCHREY, A., WABNITZ, R.W. (Hrsg.). Verlag Dr. C. Wolf & Sohn: München, S. 271-279, 1981.

ZIMMERMANN, M.: Role of proteinases from leukocytes in inflammation. In: Biological functions of proteinases.
HOLZER, H., TSCHESCHE, H. (Hrsg.). Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, S. 186-195, 1979.

ZOLLINGER, H.U., MIHATSCH, U.J.: Morphologie des akuten Nierenversagens.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 6, 82-87, 1977.

VIII. V E R Z E I C H N I S D E S A N H A N G E S

BLATT A Normalwerte einzelner Aminosäuren im Serum (µmol/l) beim Kaninchen mit Verteilungsgrößen.

BLATT B Beispiel eines Versuchstierprotokolles.

BLATT C Vorbereitung von Gabexat-mesilat am Versuchstag.

BLATT D Beispiel einer Elektrophoresekurve für die Densitometerauswertung.

BLATT E-L Beispiel eines Erhebungsbogens für die statistische Auswertung.

BLATT A

Tab. 38: Normalwerte einzelner Aminosäuren im Serum (µmol/l) beim Kaninchen mit Verteilungsgrößen.

Aminosäure	N	M	SD	Min	Max
Ala	144	360.74	124.60	152.6	- 793.4
Val	145	185.29	47.28	106.0	- 371.0
Thr	145	96.33	39.16	28.0	- 242.0
Ile	145	77.97	16.84	40.4	- 159.6
Pro	145	311.29	99.77	124.9	- 619.6
Leu	145	113.47	30.34	19.8	- 216.4
Ser	145	273.16	86.12	127.2	- 561.2
Hyp	145	37.30	17.42	5.6	- 131.4
Asp	145	84.54	25.95	32.0	- 192.4
Met	145	37.85	14.95	9.0	- 82.0
Phe	145	57.67	10.92	13.4	- 84.2
Glu	145	300.76	81.32	85.2	- 677.0
Tyr	145	77.24	23.53	38.4	- 221.2
Orn	145	94.56	35.71	42.8	- 251.2
Lys	145	196.04	64.40	83.0	- 499.8
Gly	145	1408.38	485.49	437.0	- 2958.8

N = Anzahl der Einzelwerte
M = arithmetischer Mittelwert
SD = korrigierte Standardabweichung
Min = Minimum
Max = Maximum

BLATT B

Beispiel eines Versuchstierprotokolles.

Versuchstierprotokoll

Tier-Nr.: Farbe: Geschlecht:

Geliefert am: Gewicht:

Operationstag: Gewicht:

Narkoseart:

Besonderheiten:

---

1. Versuchstag:

Endotoxingabe (Uhrzeit, Menge):

Blutabnahmen um Uhr

Besonderheiten:

---

2. Versuchstag:

Blutabnahmen um Uhr

Besonderheiten:

Vorgesehene klinisch-biochemische Untersuchungen:

BLATT C

Vorbereitung von Gabexat-mesilat am Versuchstag.

Vorlage [Gabexate-mesilate:] 150 mg/ Reacti-Viol.

tatsächliches Injektionsvolumen: 28.8 ml Sollwert

Einfüllvolumen: 35 ml

Injektionsmasse: 14 µg / kg x min Sollwert

≅ 14 mg x 60 x 24 x µg/ kg x 24 h

= 20.16 mg / kg x 24 h

Injektionskonzentration: 20.16 mg / kg x 28.8 ml

Gewicht des Versuchstieres: 2.55 kg Istwert

Versuchskonzentration: 51,41 mg/ 28.8 ml x Tier

Stammlösung: 1 Viol. G.m. / 50 ml H_2O

= 150 mg G.m. / 50 ml H_2O

≅ 3 mg G.m. / ml H_2O

Präparationsmenge der Versuchslösung: 50 ml

28.8 ml ≅ 51.41 mg

50 ml ≅ X

$$= \frac{51.41 \times 50}{28.8} = 89.25 \text{ mg G.m.}$$

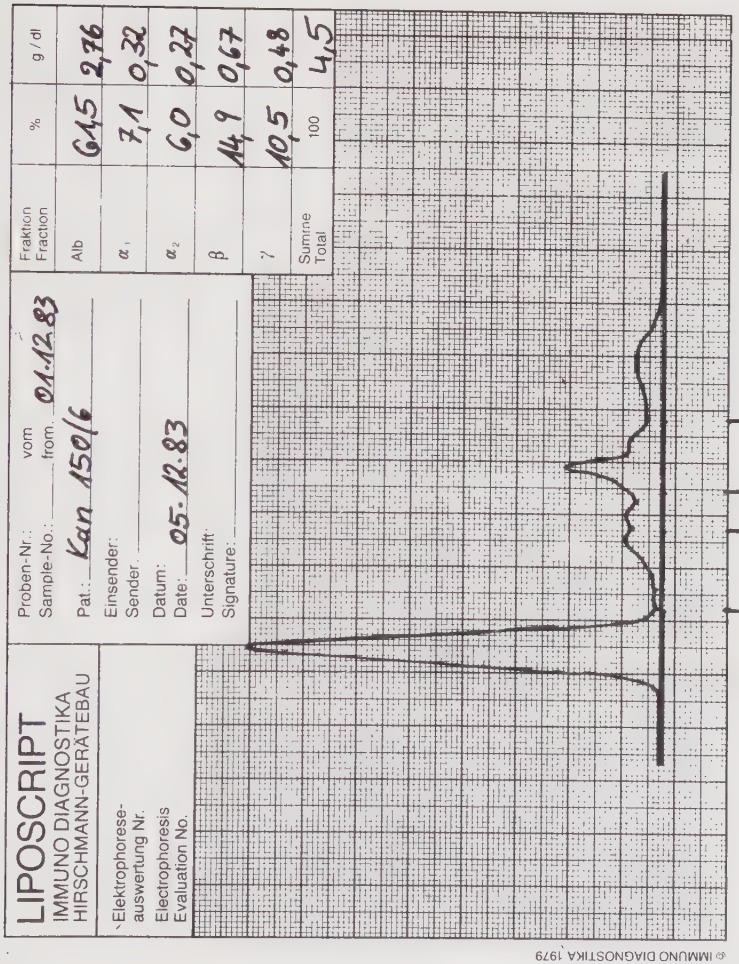
Präparationsmasse G.m. pro 50 ml = 89.25 mg

entsprechend $\frac{89.25}{3}$ = 29.75 ml Stammlösung

Versuchslösung: 29.75 ml Stammlösung / 50 ml Ringerlösung

Blatt D

Beispiel einer Elektrophoresekurve für die Densitometerauswertung.



BLATT E

Blatt E - L: Beispiel eines Erhebungsbogens für die statistische Auswertung.

M e t z l e r/
B a u e r

Erhebungsheft zur Job-Nr.: 1029/2602/1/2

Wenn keine Angaben, dann Kästchen leer

Beim Eintragen kürzerer Zahlen links mit Nullen auffüllen

A Identifikation einer Lochkarte

A 1 Lfd. Nr. des Tieres 1-3

A 2 Karten-Nr. (innerhalb eines Erhebungsheftes) 4 1

B Kenndaten des Versuchstieres

B 1 Datum des Versuches 5-10

B 2 Seriennummer 11-12

B 3 Geschlecht 1 = männl. 2 = weibl. 13

B 4 Versuchsgruppe

01 = Versuchsgruppe Gabexat-Mesilat(I) + Endotoxin + Volumen
02 = Versuchsgruppe Gabexat-Mesilat(II)+ Endotoxin + Volumen
03 = Kontrollgruppe + Endotoxin + Volumen
04 = Kontrollgruppe Gabexat-Mesilat(I) + Volumen 14-15
05 = Kontrollgruppe + Endotoxin
06 = Kontrollgruppe + Volumen
07 = Kontrollgruppe (nur Operation)

B 5 Gewicht (in Gramm) am Versuchstag 16-19

B 6 Versuchsverlauf

0 = Tier überlebt, Versuch vollständig
1 = Tier zwischen 0 h und 2 h verstorben
2 = Tier zwischen 2 h und 6 h verstorben
3 = Tier zwischen 6 h und 24h verstorben
4 = Versuch zwischen 0 h und 2 h aus techn. Gründen abgebrochen 20
5 = Versuch zwischen 2 h und 6 h abgebrochen
6 = Versuch zwischen 6 h und 24h abgebrochen

Blatt F

S 2/Karten-Nr. 1

C Laborparameter

C 1	Hämatokrit (%)	0 h	21-24
		2 h	25-28
		6 h	29-32
		24 h	33-36
C 2	Freies Hämoglobin im Serum (mg%)	0 h	37-40
		2 h	41-44
		6 h	45-48
		24 h	49-52
C 3	Blutzucker (mg/dl)	0 h	53-55
		2 h	56-58
		6 h	59-61
		24 h	62-64
C 4	Gesamteiweiß (g/dl)	0 h	65-67
		2 h	68-70
		6 h	71-73
		24 h	74-76

77-80 leer

Blatt G

S. 4/Karten-Nr. 3

1 - 3 dupl

A 2 Karten-Nr. 4 3

C 10 Alanin (µmol/l)	0 h	5-9
	2 h	10-14
	6 h	15-19
	24 h	20-24
C 11 Valin (µmol/l)	0 h	25-28
	2 h	29-32
	6 h	33-36
	24 h	37-40
C 12 Threonin (µmol/l)	0 h	41-44
	2 h.	45-48
	6 h	49-52
	24 h	53-56
C 13 Isoleucin (µmol/l)	0 h	57-60
	2 h	61-64
	6 h	65-68
	24 h	69-72

73-80 leer

Blatt H

S. 5/Karten-Nr. 4

1 - 3 dupl.

A 2 Karten-Nr. 4 [4]

C 14	Leucin (µmol/l)	0 h	5-8
		2 h	9-12
		6 h	13-16
		24 h	17-20
C 15	Serin (µmol/l)	0 h	21-24
		2 h	25-28
		6 h	29-32
		24 h	33-36
C 16	Hydroxyprolin (µmol/l)	0 h	37-40
		2 h	41-44
		6 h	45-48
		24 h	49-52
C 17	Asparaginsäure (µmol/l)	0 h	53-56
		2 h	57-60
		6 h	61-64
		24 h	65-68

69-80 leer

Blatt J

S.6/ Karten-Nr. 5

1 - 3 dupl.

A 2 Karten-Nr. 4 5

C 18	Phenylalanin (µmol/l)	0 h	5-8
		2 h	9-12
		6 h	13-16
		24 h	17-20
C 19	Glutaminsäure (µmol/l)	0 h	21-24
		2 h	25-28
		6 h	29-32
		24 h	33-36
C 20	Tyrosin (µmol/l)	0 h	37-40
		2 h	41-44
		6 h	45-48
		24 h	49-52
C 21	Ornithin (µmol/l)	0 h	53-56
		2 h	57-60
		6 h	61-64
		24 h	65-68

69-80 leer

Blatt K

S. 7/Karten-Nr. 6

1 - 3 dupl.

A 2 Karten-Nr. 4 6

C 22	Histidin (µmol/l)	0 h	5-8
		2 h	9-12
		6 h	13-16
		24 h	17-20
C 23	Tryptophan (µmol/l)	0 h	21-24
		2 h	25-28
		6 h	29-32
		24 h	33-36
C 24	Glycin (µmol/l)	0 h	37-41
		2 h	42-46
		6 h	47-51
		24 h	52-56
C 25	Prolin (µmol/l)	0 h	57-60
		2 h	61-64
		6 h	65-68
		24 h	69-72

73-80 leer

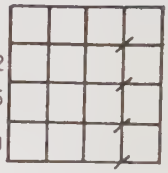
Blatt L

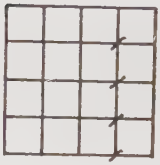
S.8 /Karten-Nr. 7

1 - 3 dupl.

A 2 Karten-Nr. 4 7

C 26	Lysin (µmol/l)	0 h	5-8
		2 h	9-12
		6 h	13-16
		24 h	17-20
C 27	Methionin (µmol/l)	0 h	21-24
		2 h	25-28
		6 h	29-32
		24 h	33-36





37-80 leer

D A N K

Ich möchte mich in erster Linie bei Herrn Professor Dr. med. F.W. Schmahl für die Überlassung des Themas und für seine jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bedanken.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. med. E. Betz für die Übernahme des Zweitreferates.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. B. Bauer für seine Mitarbeit im experimentellen Teil der Arbeit sowie für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse.

Herrn Dr. rer. nat. G. Blaich danke ich für das Korrekturlesen des theoretischen Teiles der Arbeit vor allem in Bezug auf biochemische Zusammenhänge.

Für die Fertigstellung der gaschromatographischen Analysen möchte ich mich ganz herzlich bei Frau I. Wodarz bedanken.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. K. Dietz, dem Direktor des Institutes für Medizinische Biometrie, sowie Herrn Priv. Doz. Dr. J. Mau für ihre Beratung bei der statistischen Auswertung der Arbeit. Ebenso danke ich Frau Dipl.-Inform. Med. Ch. Maucher für die Durchführung der statistischen Analysen.

Schließlich habe ich allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Institutes für Arbeits- und Sozialmedizin für die mir zuteilgewordene Unterstützung zu danken, insbesondere danke ich auch Frau H. Bacher sowie Frau J. Herrmann.

LEBENSLAUF

Am 14. Juli 1960 wurde ich, Birgit Metzler, als Tochter des Horst Metzler und der Sieglinde Metzler in Sinn geboren.

1966—1970	Besuch der Grundschule in Kettenbach (Hessen)
1970—1973	Besuch des Herzog-Johann-Gymnasiums in Simmern (Rheinland-Pfalz)
1974—1979	Besuch des Johannes-Keppler-Gymnasiums in Tuttlingen (Baden-Württemberg)
19. Juni 1979	Abitur
WS 79 — WS 81	Studium der Medizin (Vorklinik) an der Universität Ulm
25. August 1981	Ärztliche Vorprüfung
WS 81 — SS 86	Studium der klinischen Medizin an der Universität Tübingen
26. August 1982	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
22. März 1985	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
29. April 1986	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12. Mai 1986	Erteilung der Approbation als Ärztin
Seit 1. Juni 1986	Wissenschaftliche Angestellte im Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Tübingen